

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004260

International filing date: 04 March 2005 (04.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-62005  
Filing date: 05 March 2004 (05.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

04.03.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年    3 月    5 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 0 6 2 0 0 5  
Application Number:

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 0 6 2 0 0 5

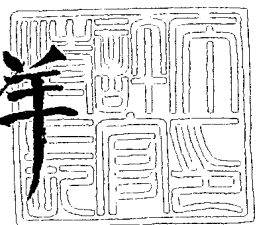
出      願      人                      萬有製薬株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    4 月    7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川

洋



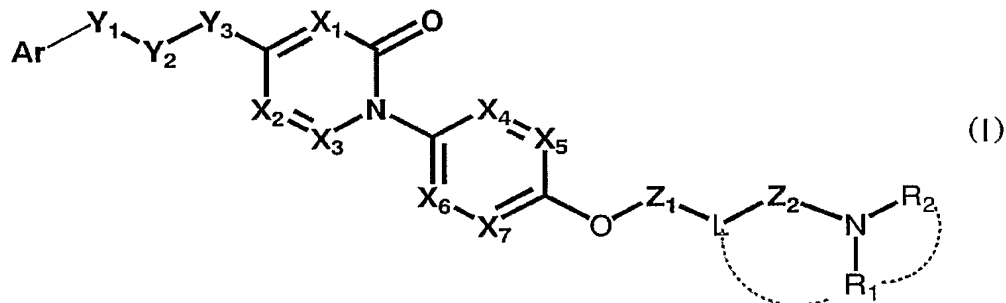
【書類名】 特許願  
【整理番号】 200403012  
【提出日】 平成16年 3月 5日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 大嶽 憲一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 羽下 裕二  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 納谷 朗  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 水谷 清香  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 金谷 章生  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000005072  
    【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100060782  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 小田島 平吉  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100074217  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 江角 洋治  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 019666  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



〔式中、

$R_1$  及び  $R_2$  は同一又は異なり、それぞれ水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基を表し、或いは、 $R_1$  及び  $R_2$  はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

$X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  は同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  のすべてが同時に窒素原子を表すことはなく、

$X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  は同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  のうち 3 つ以上が同時に窒素原子を表すことはなく、

$Y_1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を表し、

$Y_2$  は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基、場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基を表し、

$Y_3$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を表し、

$R$  は水素原子又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、

$L$  は場合により置換基を有していてもよいメチレン基を表し、

$Z_1$  及び  $Z_2$  は同一又は異なり、それぞれ単結合又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し、或いは

$R_1$ 、 $L$  及び  $Z_2$  は  $R_1$  が結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

$Ar$  は場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基、場合により置換基を有していてもよい複素芳香族環式基又は場合により置換基を有していてもよい脂肪族炭素環式基を表す]

で示されるピリドン誘導体又は薬学的に許容されうるその塩。

【請求項 2】

$X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  がいずれも場合により置換基を有していてもよいメチン基である請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

【請求項 3】

$X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  がいずれも場合により置換基を有していてもよいメチン基である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

【請求項 4】

$Y_1$  が単結合である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 5】**

Y<sub>2</sub> が場合により置換基を有していてもよいメチレン基又は場合により置換基を有していてもよいエチレン基である請求項 1～4 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 6】**

Y<sub>3</sub> が単結合又は -O- である請求項 1～5 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容される塩。

**【請求項 7】**

Z<sub>1</sub> が単結合又は場合により置換基を有していてもよいメチレン基である請求項 1～6 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 8】**

L が場合により置換基を有していてもよいメチレン基である請求項 7 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 9】**

Z<sub>2</sub> が単結合又は場合により置換基を有していてもよいメチレン基である請求項 8 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 10】**

R<sub>1</sub>、L 及び Z<sub>2</sub> が R<sub>1</sub> が結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよいピロリジン環又は場合により置換基を有していてもよいピペリジン環を形成する請求項 7 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 11】**

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> が同一又は異なり、それぞれ水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 12】**

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよいピロリジン環又は場合により置換基を有していてもよいピペリジン環を形成する請求項 1～10 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 13】**

A<sub>r</sub> が場合により置換基を有していてもよいフェニル基又は場合により置換基を有していてもよいピリジニル基である請求項 1～12 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 14】**

置換基がフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基及びトリフルオロメトキシ基よりなる群から選択される請求項 13 に記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩。

**【請求項 15】**

・ 4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、  
・ 4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、  
・ (S)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、  
・ (S)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-イソプロピルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、  
・ 4-ベンジルオキシ-1-[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、  
・ 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、  
・ 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(トランス-2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、

・ 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルメトキシ) - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン、  
・ 4 - (2 - フルオロベンジルオキシ) - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン、及び  
・ 4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) - 1 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] - 1 H - ピリジン - 2 - オン  
よりなる群から選ばれる化合物又は薬学的に許容されうる塩。

【請求項 16】

請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩を有効成分として含有することを特徴とするメラニン凝集ホルモン受容体拮抗剤。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されうる塩を有効成分として含有することを特徴とする、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝、肝炎及び肝硬変に代表される代謝系疾患；狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常に代表される循環器系疾患；過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症及びアルコール依存症に代表される中枢及び末梢神経系疾患；不妊症、早産及び性機能障害に代表される生殖系疾患；消化管疾患；呼吸器疾患；癌又は皮膚色素沈着の予防、処置又は治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピリドン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なピリドン誘導体に関する。該誘導体はメラニン凝集ホルモン受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患、生殖系疾患、呼吸器疾患、消化管疾患等の予防、処置又は治療剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone; 以下「MCH」と称する) は、1983年、川内らにより鮭の下垂体より初めて単離された環状のペプチドホルモン／神経ペプチドである。[Nature, Vol. 305, 321 (1983)]。魚類では、メラニン細胞刺激ホルモンと機能的に拮抗して、黒色素胞内のメラニン顆粒の凝集を引き起こし、体色の変化に関与することが知られている [International Review of Cytology, Vol. 126, 1 (1991); Trends in Endocrinology and Metabolism, Vol. 5, 120 (1994)]。また、哺乳動物においては、MCHを含有するニューロンの細胞体は視床下部外側野および不確帯に局在するが、その神経線維は脳内の非常に広い範囲に投射しており [The Journal of Comparative Neurology, Vol. 319, 218 (1992) 参照]、MCHは生体において種々の中枢機能を司っているものと考えられる。

【0003】

視床下部外側野は、古くより摂食中枢として知られており、さらに近年、MCHのエネルギー恒常性制御への関与を示唆する分子生物学的・薬理的知見が多く蓄積されてきている。すなわち、遺伝的肥満モデル動物である ob/ob マウス、db/db マウス、Ay/a マウス、Zucker fatty ラットや絶食したマウスの脳内において、MCH前駆体の mRNA の発現が亢進することが報告されている [Nature, Vol. 380, 243 (1996); Diabetes, Vol. 47, 294 (1998); Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 268, 88 (2000); Molecular Brain Research, Vol. 92, 43 (2001) 参照]。

【0004】

MCHをラットの脳室内に急性投与すると、摂食の亢進が観察され [Nature, Vol. 380, 243 (1996)]、慢性投与すると、過食を伴って肥満を呈する [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 99, 3240 (2002) 参照]。さらに、MCH前駆体遺伝子を欠失したマウスでは、野生型マウスに比べて摂食量の低下や体重当たりの酸素消費量の上昇が見られ、体脂肪の減少による低体重が観察されている [Nature, Vol. 396, 670 (1998) 参照]。

【0005】

反対に、MCH前駆体を過剰に発現するトランスジェニックマウスは、過食を伴う肥満とインスリン抵抗性を呈する [The Journal of Clinical Investigation, Vol. 107, 379 (2001)]。その結果、MCHは、肥満形成における重要な因子であると共に、肥満をもリスク・ファクターとする代謝異常疾患や呼吸器疾患への関与が示唆される。その他、MCHには、不安惹起作用、癲癇、記憶・学習、利尿作用、ナトリウム・カリウムの排泄作用、オキシトシン分泌作用や、生殖・性機能への関与などが知られている [Peptides, Vol. 17, 171 (1996); Peptides, Vol. 18, 1095 (1997); Peptides, Vol. 15, 757 (1994); Journal of Neuroendocr

inology, Vol. 8, 57 (1996); Critical Reviews in Neurobiology, Vol. 8, 221 (1994) 参照]。

【0006】

MCHは、主として中枢神経系に存在するMCH受容体を介して多様な薬理作用を惹起する。MCHの受容体としては、1型受容体(MCH-1R又はSLC-1)及び2型受容体(MCH-2R又はSLT)の少なくとも2種類の受容体が知られている[Nature, Vol. 400, 261 (1999); Nature, Vol. 400, 265 (1999); Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 261, 622 (1999); Nature Cell Biology, Vol. 1, 267 (1999); FEBS Letters, Vol. 457, 522 (1999); Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 283, 1013 (2001); The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, 20125 (2001); Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, 7564 (2001); Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 98, 7576 (2001); The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, 34664 (2001); Molecular Pharmacology, Vol. 60, 632 (2001) 参照]。

【0007】

なかでも齧歯類に観察される薬理作用は、主としてMCH-1Rを介して惹起される[Genomics, Vol. 79, 785 (2002) 参照]。MCH-1Rの遺伝子欠損マウスにMCHを慢性投与しても過食及び肥満が観察されないことから、MCHによるエネルギー代謝制御はMCH-1Rを介して惹起されることが知られている。さらに、MCH-1Rの欠損は、マウスの活動量を亢進することが知られており[Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 99, 3240 (2002) 参照]、行動異常を伴う中枢性疾患、例えば、注意欠陥・多動性障害、統合失調症うつ病等のへの関与も強く示唆される[Molecular Medicine Today, Vol. 6, 43 (2000); Trends in Neuroscience, Vol. 24, 527 (2001) 参照]。

【0008】

また、尋常性白斑患者の血清中にMCH-1Rに対する自己抗体が存在することが報告されている[The Journal of Clinical Investigation, Vol. 109, 923 (2002) 参照]。更に、ある種の癌細胞におけるMCH-1Rの発現が報告されており、MCH及びMCH-1Rの生体内の発現部位からして、MCHの癌、睡眠・覚醒、薬物依存症、消化管疾患への関与も示唆されている[Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 289, 44 (2001); Neuroendocrinology, Vol. 61, 348 (1995); Endocrinology, Vol. 137, 561 (1996); The Journal of Comparative Neurology, Vol. 435, 26 (2001) 参照]。

【0009】

MCHの機能は、MCHがMCH受容体に結合することにより発現される。したがって、MCHの受容体結合を阻害すれば、MCHの作用発現を阻止することができる。したがって、MCHの受容体結合に拮抗する物質は、MCHが関与する各種疾患、例えば、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患；例えば、狭心



症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患；例えば、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患；例えば、不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患；その他、消化管疾患、呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着等の予防、処置又は治療剤として有用であると期待される。

# 【0010】

特許文献1～5には、MCH受容体拮抗作用をもつ化合物が開示されているが、それらはいずれもピリドン環を有するものではない。

# 【0011】

他方、特許文献6には、P38MAPキナーゼ活性をもつ或る種のピリドン誘導体が開示されているが、MCH受容体拮抗作用については記載されていない。

【特許文献1】PCT国際公開WO 01/21577号パンフレット

【特許文献2】PCT国際公開WO 01/82925号パンフレット

【特許文献3】PCT国際公開WO 02/06245号パンフレット

【特許文献4】PCT国際公開WO 02/02744号パンフレット

【特許文献5】特開2002-3370号公報

【特許文献6】PCT国際公開WO 03/68232号パンフレット

# 【発明の開示】

# 【0012】

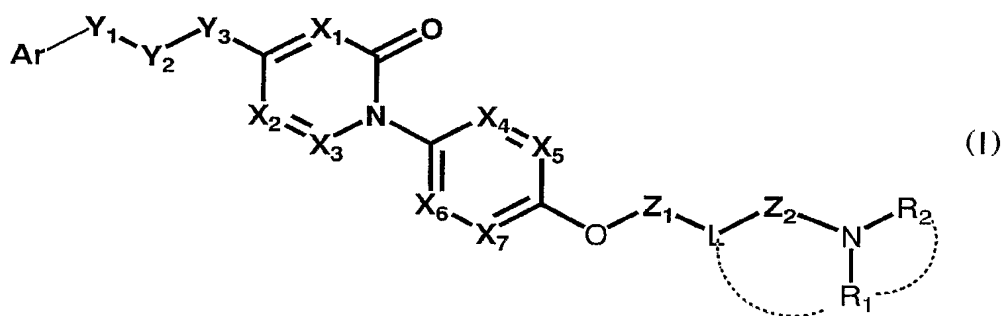
本発明者らは、MCH受容体拮抗作用をもつ化合物につき鋭意検討を行った結果、今回、ピリドン環のN原子にベンゼン環、ピリジン環及びピリミジン環から選ばれる6員環が結合し且つその6員環の該ピリドン環に対してパラ位に酸素含有置換基が該酸素原子を介して結合しているピリドン誘導体が、MCH受容体拮抗作用を有しており、MCH受容体に関連する各種疾患の予防、処置、治療のために有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

# 【0013】

かくして、本発明は、一般式(I)

# 【0014】

# 【化1】



[式中、

R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は同一又は異なり、それぞれ水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基を表し、或いは、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> はそれらが結合する窒素原子と一緒に、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及び X<sub>3</sub> は同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及び X<sub>3</sub> のすべてが同時に窒素原子を表すことはなく、

X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub> 及び X<sub>7</sub> は同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していて

もよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  のうちの 3 つ以上が同時に窒素原子を表すことはなく、

$Y_1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を表し、

$Y_2$  は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基、場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基を表し、

$Y_3$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を表し、

$R$  は水素原子又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し、

$L$  は場合により置換基を有していてもよいメチレン基を表し、

$Z_1$  及び  $Z_2$  は同一又は異なり、それぞれ単結合又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し、或いは

$R_1$ 、 $L$  及び  $Z_2$  は  $R_1$  が結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

$A_r$  は場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基、場合により置換基を有していてもよい複素芳香族環式基又は場合により置換基を有していてもよい脂肪族炭素環式基を表す]

で示されるピリドン誘導体又は薬学的に許容されうるその塩を提供するものである。

#### 【0015】

本発明は、また、前記式 (I) で示される化合物を有効成分として含有する MCH 受容体拮抗剤及び前記式 (I) で示される化合物を含有する医薬組成物を提供するものである。

#### 【0016】

以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

#### 【0017】

本明細書において、

「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素数が 6 以下、好ましくは 4 以下であることを意味する。

#### 【0018】

「低級アルキル基」には、炭素数 1～6 の直鎖状又は炭素数 3～6 の分岐状のアルキル基が包含され、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $tert$ -アミル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、 $n$ -ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

#### 【0019】

「低級シクロアルキル基」には、炭素数 3～6 のシクロアルキル基が包含され、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

#### 【0020】

「低級アルキレン基」には、炭素数 1～6 の直鎖状又は炭素数 3～6 の分岐状のアルキレン基が包含され、具体的には、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基等が挙げられる。

#### 【0021】

「低級アルケニレン基」は、鎖中に 1 個の炭素-炭素二重結合を含む炭素数 2～6 の直鎖状又は炭素数 3～6 の分岐状のアルケニレン基であり、具体的には、例えば、ビニレン基、1-プロペニレン基、2-プロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、

3-ブテニレン基、2-ペンテニレン基、3-ペンテニレン基、4-ペンテニレン基、1-ヘキセニレン基、2-ヘキセニレン基、3-ヘキセニレン基、4-ヘキセニレン基、5-ヘキセニレン基等が挙げられる。

#### 【0022】

「低級シクロアルキレン基」には、炭素数3~6のシクロアルキレン基が包含され、具体的には、例えば、1,1-シクロプロピレン基、1,2-シクロプロピレン基、1,1-シクロブタニレン基、1,2-シクロブタニレン基、1,3-シクロブタニレン基、1,1-シクロペンテニレン基、1,2-シクロヘキセニレン基、1,3-シクロヘキセニレン基、1,4-シクロヘキセニレン基等が挙げられる。

#### 【0023】

「場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基」、「場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基」、「場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基」及び「場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、場合によりフッ素原子もしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、場合によりフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルオキシカルボニル（低級アルキル）アミノ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルカルボニル（低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基、ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、モノ低級アルキルカルバモイル（低級アルキル）アミノ基、ジ低級アルキルカルバモイル（低級アルキル）アミノ基、カルバモイルオキシ基、モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル（低級アルキル）アミノ基、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基、ジ低級アルキルスルファモイル基、スルファモイルアミノ基、モノ低級アルキルスルファモイルアミノ基、ジ低級アルキルスルファモイルアミノ基、モノ低級アルキルスルファモイル（低級アルキル）アミノ基、ジ低級アルキルスルファモイル（低級アルキル）アミノ基などが挙げられ、前記の低級アルキル基などの基は、これらの置換基の1個もしくは複数個により置換されていることができる。

#### 【0024】

「脂肪族含窒素複素環式基」には、環員の一部として少なくとも1個、好ましくは1~3個の窒素原子を含み且つ場合により0~2個の酸素原子もしくは0~2個の硫黄原子を含んでいてもよい、3~7員の単環式もしくは5~12員の多環式の飽和もしくは部分的不飽和の複素環式基が包含され、具体的には、例えば、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペラジニル基、ホモピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロリル基、ヘキサヒドロピロリジニル基、オクタヒドロインドリジニル基、オクタヒドロキノリジニル基、オクタヒドロピリド[2,1-C]オキサジニル基、2,5,6,7-テトラヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾリル基等が挙げられる。

#### 【0025】

「芳香族炭素環式基」には、炭素数が6~14、好ましくは6~10の単環式もしくは多環式の芳香族炭素環式基が包含され、具体的には、例えば、フェニル基、ナフチル基、フェナントリル基等が挙げられる。

#### 【0026】

「複素芳香族環式基」には、環員の一部として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個、好ましくは1~5個含む、5~6員の単環式もしくは8~14員の多環式の複素芳香族環式基が包含され、具体的には、例えば、ピリジニル

基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、ピリド[3,2-b]ピリジル基等が挙げられる。

#### 【0027】

「脂肪族炭素環式基」には、炭素数3～10、好ましくは3～8の単環式もしくは多環式の飽和もしくは部分的不飽和の炭素環式基が包含され、具体的には、例えば、シクロプロピル基、シクロブテニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、ビスクロヘキシル基、アダマンチル基等が挙げられる。

#### 【0028】

「場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基」、「場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基」、「場合により置換基を有していてもよい複素芳香族環式基」及び「場合により置換基を有していてもよい脂肪族炭素環式基」における置換基としては、「場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基」などにおいて可能な置換基として前述したものに加えて、オキシ基、低級シクロアルキル基などが挙げられ、上記の環式基は、これらの置換基の1個もしくは複数個により置換されていることができる。

#### 【0029】

「場合により置換基を有していてもよいメチン基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、場合によりハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、場合によりハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基などが挙げられる。

#### 【0030】

Rに対して定義されている「場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基が好適である。

#### 【0031】

上記の置換基の定義において、「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

#### 【0032】

「オキシ基」は、有機化合物中の炭素原子とともにカルボニル基( $C=O$ )を形成する基( $=O$ )を意味する。

#### 【0033】

「場合によりフッ素原子もしくは水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基」には、低級アルキル基又は低級アルキル基の水素原子の一部もしくは全部がフッ素原子もしくは水酸基で置換されている低級アルキル基が包含され、後者のフッ素原子もしくは水酸基で置換されている低級アルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基等が挙げられる。

#### 【0034】

「場合によりフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が結合した基が包含され、具体的には、低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基等が挙げられ、また、フッ素原子で置換されている低級アルキルオ

キシ基として、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

#### 【0035】

「モノ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、*n*-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0036】

「ジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の2個の水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジ (*n*-プロピル) アミノ基、メチル (*n*-プロピル) アミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0037】

「低級アルキルオキシ低級アルキル基」は、低級アルキルオキシ基で置換された低級アルキル基であり、具体的には、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、*n*-プロピルオキシメチル基、イソプロピルオキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基等が挙げられる。

#### 【0038】

「低級アルキルオキシカルボニル基」は、カルボニル基 ( $-CO-$ ) に低級アルキルオキシ基が結合した基であり、炭素数1~6のアルキルオキシカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0039】

「低級アルキルオキシカルボニルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) に低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、炭素数1~6のアルキルオキシカルボニルアミノ基を包含し、具体的には、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、*n*-プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基、*n*-ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ基、*n*-ペンチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

#### 【0040】

「低級アルキルオキシカルボニル (低級アルキル) アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子の代わりに低級アルキルオキシカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メトキシカルボニル (メチル) アミノ基、エトキシカルボニル (メチル) アミノ基、*n*-プロピルオキシカルボニル (メチル) アミノ基等が挙げられる。

#### 【0041】

「低級アルキルカルボニル基」は、カルボニル基 ( $-CO-$ ) に低級アルキル基が結合した基であり、炭素数1~6のアルキルカルボニル基を包含し、具体的には、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

#### 【0042】

「低級アルキルカルボニルオキシ基」は、酸素原子に低級アルキルカルボニル基が結合した基であり、具体的には、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0043】

「低級アルキルカルボニルアミノ基」は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) の水素原子の1つが低級アルキルカルボニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、アセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基

、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

【0044】

「低級アルキルカルボニル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が低級アルキルカルボニルと置換した基であり、例えば、メチルカルボニル（メチル）アミノ基、エチルカルボニル（メチル）アミノ基、*n*-プロピルカルボニル（メチル）アミノ基等が挙げられる。

【0045】

「モノ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基（ $-\text{CONH}_2$ ）の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、*n*-プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*n*-ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0046】

「ジ低級アルキルカルバモイル基」は、カルバモイル基（ $-\text{CONH}_2$ ）の2個の水素原子が低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジ（*n*-プロピル）カルバモイル基、メチル（*n*-プロピル）カルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

【0047】

「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つがモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、*n*-プロピルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基、*n*-ブチルカルバモイルアミノ基、*sec*-ブチルカルバモイルアミノ基、*tert*-ブチルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0048】

「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」は、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つがジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、ジ（*n*-プロピル）カルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基、ジ（*n*-ブチル）カルバモイルアミノ基、ジ（*sec*-ブチル）カルバモイルアミノ基、ジ（*tert*-ブチル）カルバモイルアミノ基等が挙げられる。

【0049】

「モノ低級アルキルカルバモイル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルカルバモイル（メチル）アミノ基、モノエチルカルバモイル（メチル）アミノ基、[モノ（*n*-プロピル）カルバモイル]（メチル）アミノ基等が挙げられる。

【0050】

「ジ低級アルキルカルバモイル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルカルバモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイル（メチル）アミノ基、ジエチルカルバモイル（メチル）アミノ基、[ジ（*n*-プロピル）カルバモイル]（メチル）アミノ基等が挙げられる。

【0051】

「モノ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にモノ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、*n*-プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、*n*-ブチルカルバモイルオキシ基、*sec*-ブチルカルバモイルオキシ基、*tert*-ブチルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0052】

「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」は、酸素原子にジ低級アルキルカルバモイル基が結合した基であり、具体的には、例えば、ジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、エチルメチルカルバモイルオキシ基、ジ（*n*-プロピル）カルバモイルオキシ基、メチル（*n*-プロピル）カルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられる。

【0053】

「低級アルキルスルホニル基」は、スルホニル基（ $-\text{SO}_2$ ）に低級アルキル基が結合した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0054】

「低級アルキルスルホニルアミノ基」は、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つが低級アルキルスルホニル基と置換した基であり、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、*n*-プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、*n*-ブチルスルホニルアミノ基、*sec*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0055】

「低級アルキルスルホニル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子が低級アルキルスルホニル基で置換した基であり、具体的には、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、*n*-プロパンスルホニル基、イソプロパンスルホニル基等が挙げられる。

【0056】

「モノ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基（ $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つが低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル基、モノエチルスルファモイル基、モノ（*n*-プロピル）スルファモイル基、モノイソプロピルスルファモイル基、モノ（*n*-ブチル）スルファモイル基、モノ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、モノ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

【0057】

「ジ低級アルキルスルファモイル基」は、スルファモイル基（ $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ）の2個の水素原子がそれぞれ低級アルキル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、ジ（*n*-プロピル）スルファモイル基、ジイソプロピルスルファモイル基、ジ（*n*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*sec*-ブチル）スルファモイル基、ジ（*tert*-ブチル）スルファモイル基等が挙げられる。

【0058】

「モノ低級アルキルスルファモイルアミノ基」は、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つがモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、（モノメチルスルファモイル）アミノ基、（モノエチルスルファモイル）アミノ基、〔モノ（*n*-プロピル）スルファモイル〕アミノ基、（モノイソプロピルスルファモイル）アミノ基、〔モノ（*n*-ブチル）スルファモイル〕アミノ基、〔（モノ*sec*-ブチル）スルファモイル〕アミノ基、〔モノ（*tert*-ブチル）スルファモイル〕アミノ基等が挙げられる。

【0059】

「（ジ低級アルキルスルファモイル）アミノ基」は、アミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）の水素原子の1つがジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、（ジメチルスルファモイル）アミノ基、（ジエチルスルファモイル）アミノ基、（エチルメチルスルファモイル）アミノ基、〔ジ（*n*-プロピル）スルファモイル〕アミノ基、〔メチル（*n*-プロピル）スルファモイル〕アミノ基、（ジイソプロピルスルファモイル）アミノ基等が挙げられる。

【0060】

「モノ低級アルキルスルファモイル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がモノ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、モノメチルスルファモイル（メチル）アミノ基、モノエチルスルファモイル（メチル）アミノ基、[モノ（*n*-プロピル）スルファモイル]（メチル）アミノ基等が挙げられる。

**【0061】**

「ジ低級アルキルスルファモイル（低級アルキル）アミノ基」は、モノ低級アルキルアミノ基の窒素原子上の水素原子がジ低級アルキルスルファモイル基と置換した基であり、具体的には、例えば、ジメチルスルファモイル（メチル）アミノ基、ジエチルスルファモイル（メチル）アミノ基、[ジ（*n*-プロピル）スルファモイル]（メチル）アミノ基等が挙げられる。

**【0062】**

一般式（I）で示されるピリドン誘導体の「薬学上許容されうる塩」としては、医薬として許容されうる通常の塩が包含され、式（I）の化合物のアミノ基における酸付加塩もしくは含窒素複素環における酸付加塩、又は式（I）の化合物がカルボキシ基を有する場合の当該カルボキシ基における塩基付加塩などが例示される。

**【0063】**

該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

**【0064】**

また、該塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、*N*, *N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

**【0065】**

前記一般式（I）において

$X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  としては、いずれも、場合により置換基を有していてもよいメチン基、特に無置換のメチン基が好適である。

**【0066】**

$X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  としては、いずれも、場合により置換基を有していてもよいメチン基、特に、場合により低級アルコキシ基で置換されていてもよいメチン基が好適である。

**【0067】**

$Y_1$  としては単結合が好適である。

**【0068】**

$Y_2$  は、場合により置換基を有していてもよいメチレン基又は場合により置換基を有していてもよいエチレン基が好ましく、より好ましくはメチレン基又はエチレン基である。

**【0069】**

$Y_3$  としては単結合又は -O- が好適である。

**【0070】**

$Z_1$  としては、単結合又は場合により置換基を有していてもよいメチレン基が好ましく、より好ましくは単結合又はメチレン基である。

**【0071】**

$L$  としては、場合により置換基を有していてもよいメチレン基が好ましく、さらに好ましくはメチレン基である。

**【0072】**

$Z_2$  としては、単結合又は場合により置換基を有していてもよいメチレン基が好ましく



、さらに好ましくは無置換のメチン基である。

【0073】

R<sub>1</sub>、L及びZ<sub>2</sub>が、R<sub>1</sub>が結合する窒素原子と一緒に形成される、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環基としては、場合により置換基を有していてもよいピロリジン環又は場合により置換基を有していてもよいピペリジン環が好適である。

【0074】

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>としては、同一又は異なり、それぞれ水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基が好適である。

【0075】

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成される場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環基としては、場合により置換基を有していてもよいピロリジン環又は場合により置換基を有していてもよいピペリジン環が好適である。

【0076】

A<sub>r</sub>としては、場合により置換基を有していてもよいフェニル基又は場合により置換基を有していてもよいピリジニル基が好ましく、該置換基としては、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基及びトリフルオロメトキシ基からなる群から選択されるものが好適である。

【0077】

かくして、本発明により提供される前記一般式(I)の化合物のうち、特に好適なものとしては、以下に述べるものが挙げられる。

- ・ 4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ (S)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ (S)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-イソプロピルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-ベンジルオキシ-1-[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(トランス-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-(5-クロロピリジン-2-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン、
- ・ 4-(3-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン。

【0078】

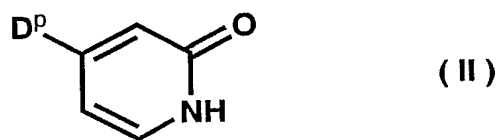
本発明により提供される前記一般式(I)で示される化合物は、例えば、下記の製造法又は後記実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明の化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

製造法1

一般式(II)

【0079】

【化2】

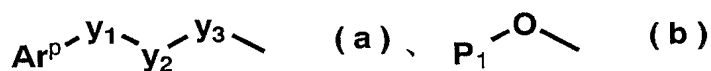


[式中、

 $D^P$  は、次式 (a) 又は (b)

【0080】

【化3】



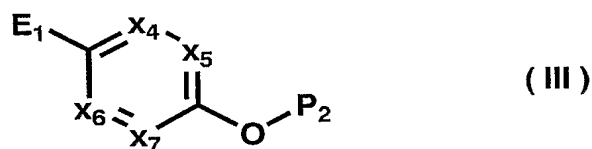
で示される基を意味し、ここで

 $y_1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR^P-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を表し、 $y_2$  は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基、場合により置換基を有していてもよい低級アルケニレン基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基を表し、 $y_3$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR^P-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 又は $-SO_2-$ を表し、 $R^P$  は水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基又はアミノ基もしくはイミノ基の保護基を表し、 $Ar^P$  は場合により置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基、場合により置換基を有していてもよい複素芳香族環式基又は場合により置換基を有していてもよい脂肪族炭素環式基を表し、 $P_1$  は水酸基の保護基を表す]

で示される化合物又はその塩を一般式 (III)

【0081】

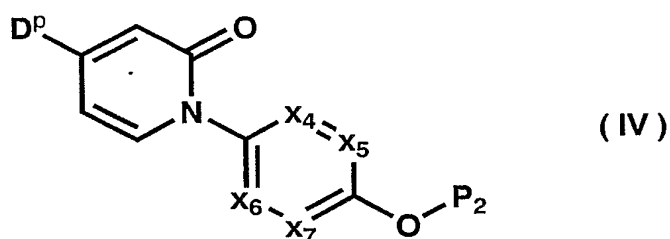
【化4】

[式中、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$  及び  $x_7$  は同一又は異なり、それぞれ場合により置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$  及び  $x_7$  のうちの3つ以上が、同時に窒素原子を表すことはなく、 $E_1$  は脱離基、 $(HO)_2B-$ 基又は $R_3Sn-$ 基を表し、ここで $R_3$  は $C_1 \sim C_3$  アルキル基を表し、 $P_2$  は水酸基の保護基を表す]

で示される化合物又はその塩と反応させることにより、一般式 (IV)

【0082】

【化5】



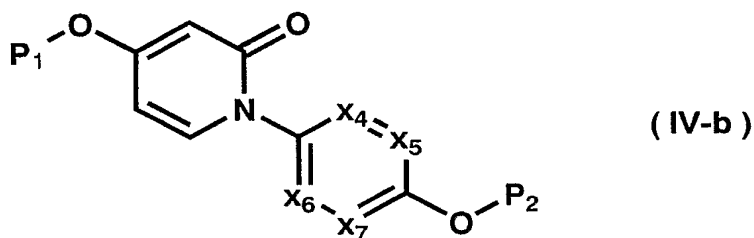
[式中、 $D^P$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、及び $P_2$ は前記の意味を有する]  
 で示される化合物を得る方法。

【0083】

上記一般式 (IV) で示される化合物において $D^P$ が式 (b) で示される基である化合物、すなわち、一般式 (IV-b)

【0084】

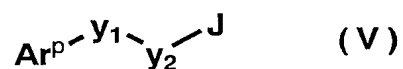
【化6】



[式中、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $P_1$ 及び $P_2$ は前記の意味を有する]  
 で示される化合物から保護基である $P_1$ を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩は、  
 所望により該水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V)

【0085】

【化7】



[式中、

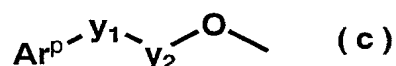
Jは水酸基又は脱離基を表し、

$Ar$ 、 $y_1$ 及び $y_2$ は前記の意味を有する]

で示される化合物と反応させることにより、上記一般式 (IV) で示される化合物において $D^P$ が次式 (c)

【0086】

【化8】

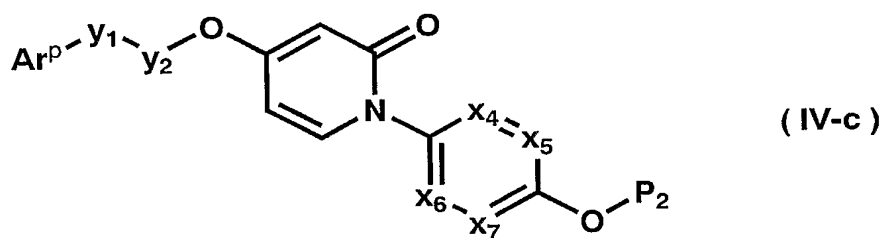


[式中、 $Ar^P$ 、 $y_1$ 及び $y_2$ は前記の意味を有する]

で示される基である化合物、即ち、一般式 (IV-c)

【0087】

【化9】



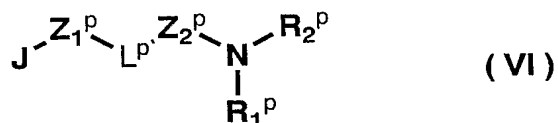
[式中、 $Ar^P$ 、 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$  及び  $P_2$  は前記の意味を有する]  
で示される化合物とすることができる。

【0088】

一般式 (IV) で示される化合物から保護基である  $P_2$  を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩は、所望により水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (VI)

【0089】

【化10】



[式中、J は水酸基もしくは脱離基を表し、

$R_1^P$  及び  $R_2^P$  は同一又は異なり、それぞれ水素原子、場合により置換基を有していてもよい低級アルキル基又は場合により置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基を表し、或いは  $R_1^P$  及び  $R_2^P$  がそれらが結合する窒素原子と一緒に、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく、

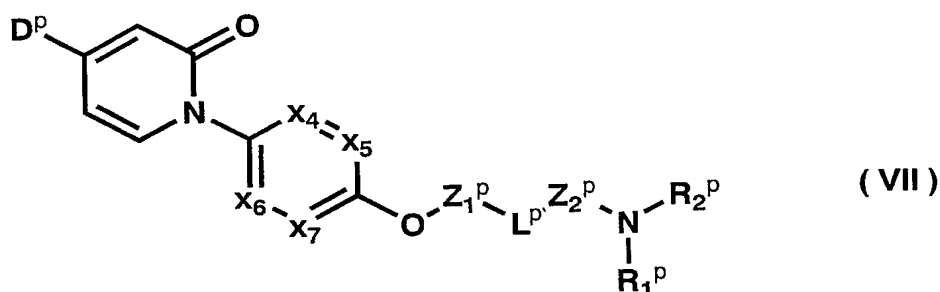
$Z_1^P$  及び  $Z_2^P$  は同一又は異なり、それぞれ単結合又は場合により置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し、

$L^P$  は場合により置換基を有していてもよいメチレン基を表し、 $R_1^P$ 、 $L^P$  及び  $Z_2^P$  は  $R_1^P$  が結合する窒素原子と一緒に、場合により置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよい]

で示される化合物又はその塩と反応させることにより、一般式 (VII)

【0090】

【化11】



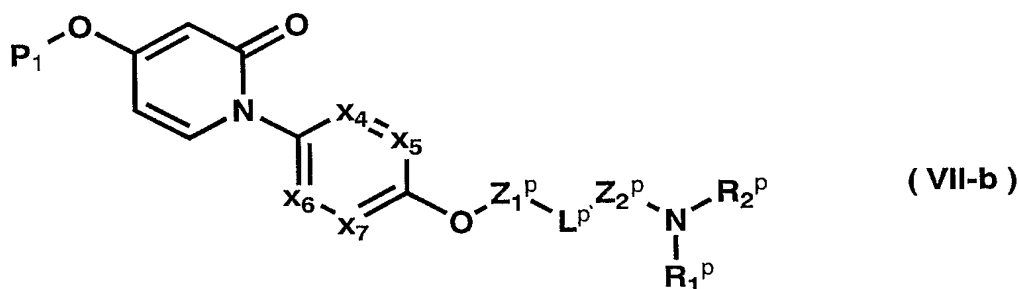
[式中、 $D^P$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$  及び  $R_2^P$  は前記の意味を有する]  
 で示される化合物とすることができる。

【0091】

一般式 (VII) で示される化合物において  $D^P$  が式 (b) で示される基であるとき、すなわち、一般式 (VII-b)

【0092】

【化12】

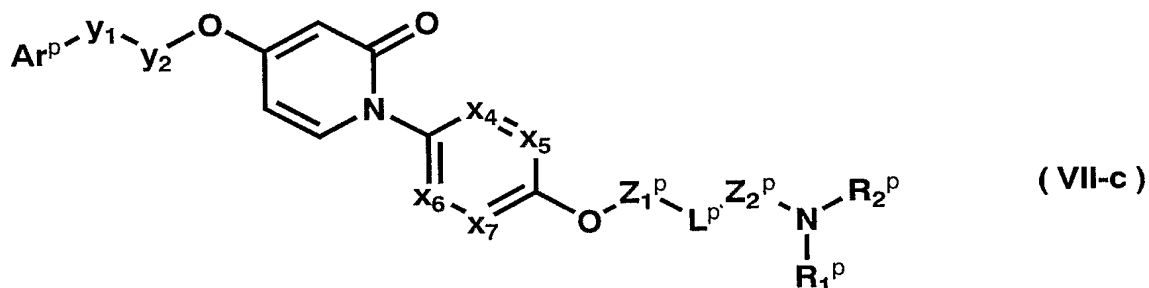


[式中、 $P_1$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$  及び  $R_2^P$  は前記の意味を有する]

で示される化合物である場合、当該化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩は、所望により水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (V) で示される化合物と反応させることにより、一般式 (VII-c)

【0093】

【化13】



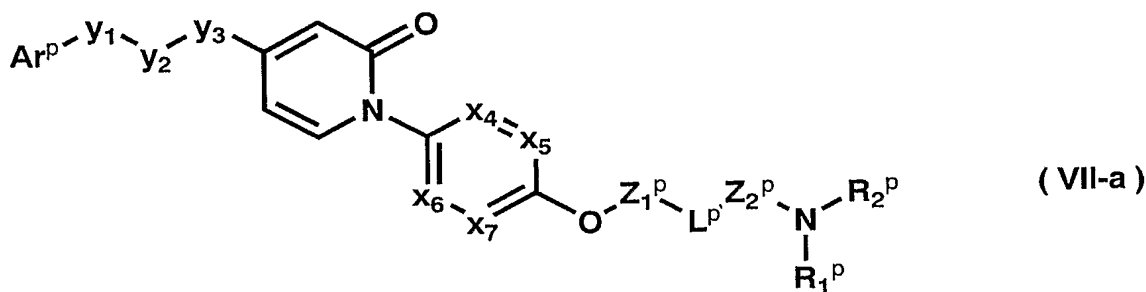
[式中、 $Ar^P$ 、 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$  及び  $R_2^P$  は前記の意味を有する]  
 で示される化合物とすることができる。

【0094】

一般式 (VII) で示される化合物において  $D^P$  が式 (a) で示される基であるとき、すなわち、一般式 (VII-a)

【0095】

【化14】

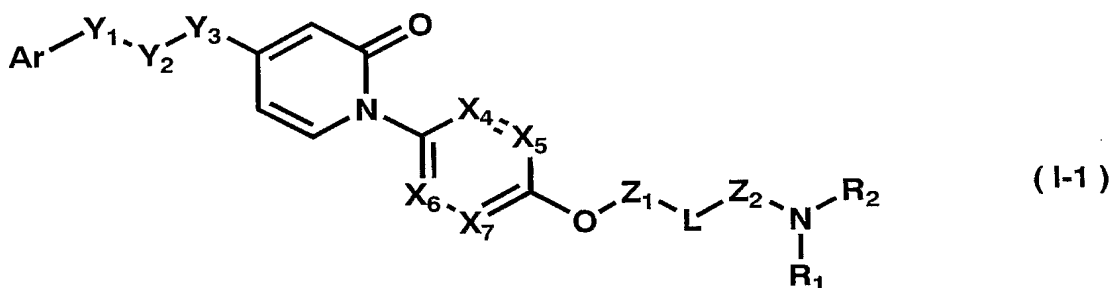


[式中、 $Ar^P$ 、 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $y_3$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$  及び  $R_2^P$  は前記の意味を有する]

で示される化合物である場合、該化合物から保護基を除去することにより、一般式 (I-1)

【0096】

【化15】



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $L$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、及び  $Ar$  は前記の意味を有する]

で示される化合物を製造することができる。

【0097】

本製造法1は、前記一般式 (I) で示される化合物のうち、 $X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  がメチレン基を示す化合物、すなわち、一般式 (I-1) で示される化合物の製造法である。

【0098】

J又は $E_1$ における脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基等の有機スルホニル基；メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられる。

【0099】

上記反応において、反応物質中に、当該反応に関与しないアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキシ基、カルボニル基等の官能基が存在する場合には、これらの官能基は、適宜、保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

【0100】

アミノ基及びイミノ基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイ

ル基等の低級アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等が挙げられ、特に、アセチル基、ベンゾイル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、メチルスルホニル基等が好ましい。

#### 【0101】

水酸基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特に、メチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

#### 【0102】

カルボキシ基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；2,2,2-トリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基；2-プロペニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特に、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

#### 【0103】

オキシ基及びカルボニル基の保護基としては、その機能を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

#### 【0104】

一般式 (I I) で示される化合物と一般式 (I I I) で示される化合物との反応は、通常、化合物 (I I) の1モルに対して、化合物 (I I I) を0.5モルないし過剰モル、好ましくは等モル～5モル用いて行われる。

#### 【0105】

反応は、通常、無溶媒で又は不活性溶媒中で行われ、該不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、ニトロベンゼン等又はその混合溶媒等が好適である。

#### 【0106】

また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、該塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、テトラブチルアンモニウムフロリド等のアミン類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の有機塩基；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等の無機塩基を使用することができる。

#### 【0107】

該塩基の使用量は、通常、一般式 (I I) で示される化合物 1 モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モルとすることができる。

【0108】

また、上記反応は銅化合物及びパラジウム化合物から選ばれる金属化合物の存在下に行うことが好ましく、該金属化合物としては、例えば、銅 (0)、塩化銅 (I)、塩化銅 (I I)、臭化銅 (I)、臭化銅 (I I)、ヨウ化銅 (I)、ヨウ化銅 (I I)、酸化銅 (I)、酸化銅 (I I)、酢酸銅 (I I)、銅 (I I) アセチルアセトナート等の銅化合物；酢酸パラジウム、ジパラジウム トリス (ジベンジリデンアセトン) 等のパラジウム化合物を使用することができる。

【0109】

該金属化合物の使用量は、通常、一般式 (I I) で示される化合物 1 モルに対して、0 . 01 モルないし過剰モル、好ましくは 0 . 05 ~ 5 モルとすることができる。

【0110】

パラジウム化合物を使用する場合には、有機リン化合物の存在下に反応を行うことが好ましく、該等有機リン化合物としては、例えば、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2, 2'-ビスジフェニルホスフィノ-1, 1'-ビナフチル等を使用することができる。

【0111】

該有機リン化合物の使用量は、通常、該反応に使用するパラジウム化合物 1 モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 3 モルとすることができる。

【0112】

反応温度は、通常、0℃ ~ 300℃、好ましくは 20℃ ~ 200℃が適当であり、反応時間は、通常、5 分間ないし 14 日間、好ましくは 2 時間ないし 7 日間である。

【0113】

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 (I V) で示される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られる一般式 (I V) で示される化合物は、常法に従って精製し又は精製することなく次の反応に用いることができる。

【0114】

一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基である P<sub>1</sub> を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物との反応は、通常、一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基である P<sub>1</sub> を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物 1 モルに対して、化合物 (V) を 0 . 5 モルないし過剰モル、好ましくは 0 . 5 ~ 2 モル用いて行われる。

【0115】

反応は、通常、無溶媒で又は不活性溶媒中で行われ、該不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、*n*-ヘプタン、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、エチレングリコール、ジメチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

【0116】

反応温度は、通常、-20℃ ~ 200℃、好ましくは 0℃ ~ 100℃が適当であり、反応時間は、通常、5 分間ないし 14 日間、好ましくは 30 分間ないし 2 日間である。

【0117】

一般式 (I V-b) で示される化合物から保護基である P<sub>1</sub> を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物が共に遊離水酸基体である場合には、反応は、縮合剤として、例えば、ジアルキルアゾジカルボキシレート、1, 1'- (アゾジカルボニル)ジアミド等のアゾ化合物；トリアリールホスフィン、トリアルキルホスフィン等の有機リン化合物を用いる光延反応な



どによって行うことが好ましい。用いるアゾ化合物としては、例えば、ジメチルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジ-n-ブチルアゾジカルボキシレート、ジベンジルアゾジカルボキシレート、1、1'-（アゾジカルボニル）ビス（ジメチルアミド）、1、1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジド、1、1'-（アゾジカルボニル）ジモロホリド等が挙げられ、有機リン化合物としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリオクチルホスフィン等を使用することができる。

#### 【0118】

該アゾ化合物及び有機リン化合物の使用量は、通常、一般式（IV-b）で示される化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩 1 モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは 1～10 モルとすることができる。

#### 【0119】

一般式（IV-b）で示される化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と、一般式（V）で示される化合物の一方が遊離水酸基体であり且つ他方が脱離基を有している場合には、反応は塩基の存在下に行うことが好ましい。該塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、テトラブチルアンモニウムフロリド等のアミン類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウム  $\alpha$ -ブトキシド、カリウム  $\alpha$ -ブトキシド等の有機塩基；金属リチウム、金属ナトリウム、金属カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム等の無機塩基を使用することができる。

#### 【0120】

該塩基の使用量は、通常、一般式（IV-b）で示される化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物 1 モルに対して、0.5 モルないし過剰モル、好ましくは 1～1.5 モルとすることができる。

#### 【0121】

反応終了後、通常、処理を行い、一般式（IV-a）で示される化合物の粗生成物を得ることができる。

#### 【0122】

一般式（IV）で示される化合物から保護基である  $P_2$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式（VI）の反応は、一般式（IV-b）で示される化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式（V）との反応と同様の条件で行うことができ、一般式（VII）で示される粗生成物を得ることができる。

#### 【0123】

一般式（VII）で示される化合物の  $D^P$  が式（b）で示される基である場合、すなわち、一般式（VII-b）で示される化合物であるとき、保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式（V）の反応は、通常、一般式（IV-b）で示される化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式（V）で示される化合物の反応と同様の条件下で行うことができ、一般式（VII-c）で示される化合物を得ることができる。

#### 【0124】

一般式（VII）で示される化合物の  $D^P$  が式（a）で示される基である場合、すなわち、一般式（VII-a）で示される化合物であるとき、該化合物を常法に従って精製し又は精製することなく、所望により、アミノ基、水酸基、カルボキシル基、オキソ基及びカルボニル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせることで行うことにより、一般式（I-1）の化合物を製造することができる。

## 【0125】

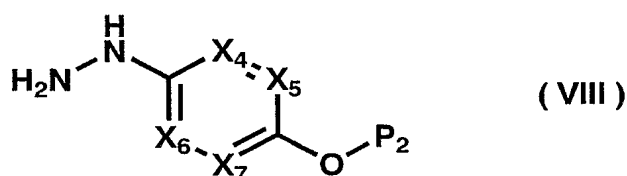
保護基の除去は、保護基の種類や目的化合物 (I-1) の安定性等により異なるが、例えば、文献記載の方法 [Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って、例えば、酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を用いる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元；パラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

## 製造法 2

一般式 (VIII)

【0126】

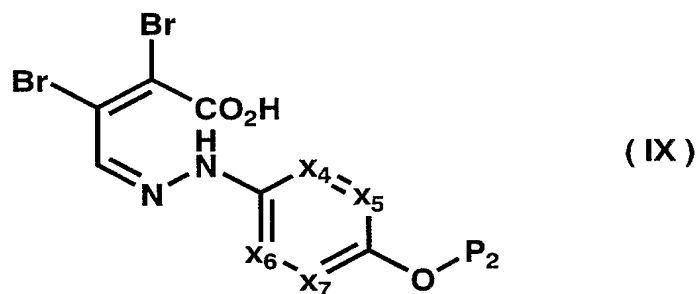
【化16】



[式中、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$  及び  $P_2$  は前記の意味を有する]  
 で示される化合物又はその塩をムコブロン酸と反応させ、一般式 (IX)

【0127】

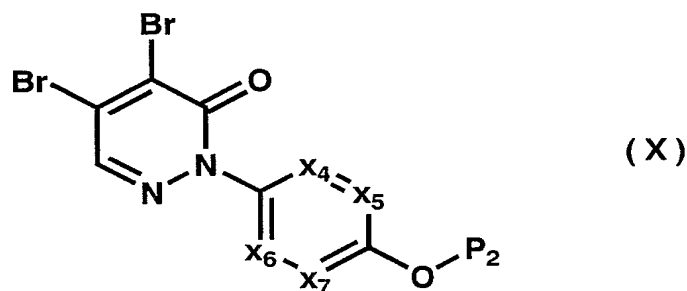
【化17】



[式中、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$  及び  $P_2$  は前記の意味を有する]  
 で示される化合物とし、次いで、分子内環化反応により、一般式 (X)

【0128】

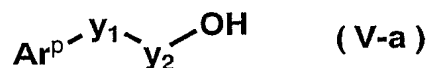
【化18】



[式中、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$  及び  $P_2$  は前記の意味を有する]  
 で示される化合物とし、次いで、一般式 (V-a)

【0129】

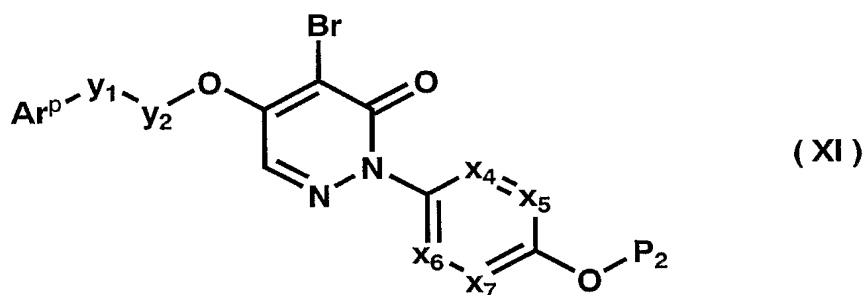
【化19】



[式中、 $\text{Ar}^p$ 、 $\text{y}_1$  及び  $\text{y}_2$  は前記の意味を有する]  
 で示される化合物又はその塩と反応させ、一般式 (XI)

【0130】

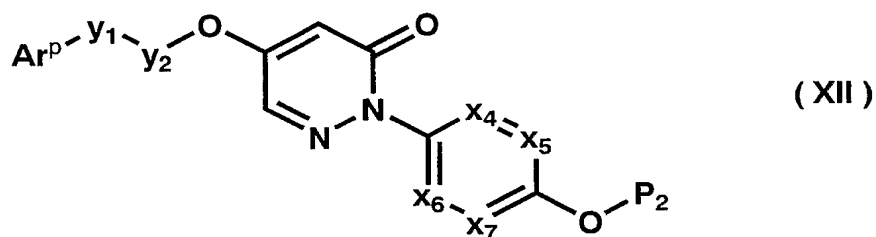
【化20】



[式中、 $\text{x}_4$ 、 $\text{x}_5$ 、 $\text{x}_6$ 、 $\text{x}_7$ 、 $\text{y}_1$ 、 $\text{y}_2$  及び  $\text{P}_2$  は前記の意味を有する]  
 で示される化合物とし、次いで、臭素原子を還元的に取り除き、一般式 (XII)

【0131】

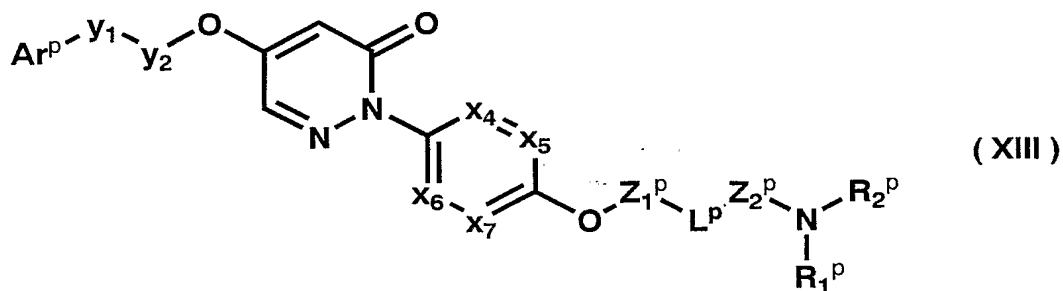
【化21】



[式中、 $\text{Ar}^p$ 、 $\text{x}_4$ 、 $\text{x}_5$ 、 $\text{x}_6$ 、 $\text{x}_7$ 、 $\text{y}_1$ 、 $\text{y}_2$  及び  $\text{P}_2$  は前記の意味を有する]  
 で示される化合物とし、次いで、保護基である  $\text{P}_2$  を除去して得られる遊離水酸基体又はその塩を、所望により該水酸基を脱離基に変換した後、一般式 (VI) で示される化合物又はその塩と反応させ、一般式 (XIII)

【0132】

【化22】

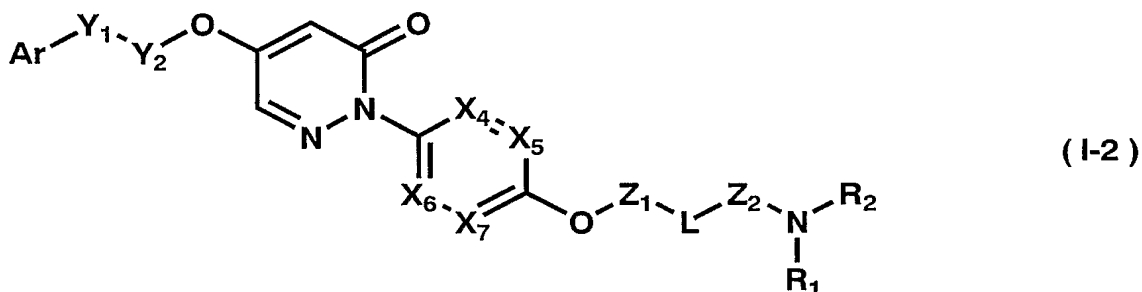


[式中、 $Ar^P$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $R_1^P$ 、 $R_2^P$ 、 $L^P$ 、 $Z_1^P$  及び  $Z_2^P$  は前記の意味を有する]

で示される化合物とし、そして所望により保護基を除去することにより、一般式 (I-2)

【0133】

【化23】



[式中、 $Ar$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $L$ 、 $Z_1$  及び  $Z_2$  は前記の意味を有する]

で示される化合物を製造する方法。

【0134】

本製造法は、一般式 (I) で示される化合物のうち、 $X_3$  が窒素原子であり且つ  $Y_3$  が酸素原子である化合物、すなわち、上記一般式 (I-2) で示される化合物の製造法である。

【0135】

ムコブロム酸と一般式 (VII) で示される化合物との反応は、通常、ムコブロム酸 1 モルに対して、一般式 (VII) で示される化合物を 0.5 モルないし過剰モル、好ましくは等モルないし 10 モル用いて行われる。

【0136】

反応は、通常、溶媒中で行われ、該溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン等又はその混合溶媒等が好適である。

【0137】

また、上記反応は塩基又は酸の存在下又は非存在下に行うことができ、該塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を使用することができ、また、該酸としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等のプロトン酸、二塩化亜鉛、四塩化チタン、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム、トリフルオロメタンスルホン酸ランタン等のルイス酸を使用することができる。

【0138】

該塩基又は酸の使用量は、通常、ムコブロム酸 1 モルに対して、0.01 モルないし過剰モル、好ましくは 0.1 ~ 5 モルとすることができる。

【0139】

反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  ~  $300^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $20^{\circ}\text{C}$  ~  $200^{\circ}\text{C}$  が適当であり、反応時間は、通常、5 分間ないし 7 日間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

【0140】

反応終了後、通常、処理を行い、一般式 (IX) で示される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られる一般式 (IX) で示される化合物は、常法に従って

精製し又は精製することなく次の反応に用いることができる。

【0141】

一般式 (IX) で示される化合物の分子内閉環反応は、通常、溶媒中で行われ、該溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン等又はその混合溶媒等が好適である。

【0142】

また、上記反応は酸の存在下に行うことが好ましく、該酸としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等のプロトン酸、二塩化亜鉛、四塩化チタン、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム、トリフルオロメタンスルホン酸ランタン等のルイス酸を使用することができる。

【0143】

該酸の使用量は、通常、一般式 (IX) 1 モルに対して、0.01 モルないし過剰モルとすることができる。

【0144】

反応温度は、通常、0℃～300℃、好ましくは20℃～200℃が適当であり、反応時間は、通常、5分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0145】

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 (X) で示される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られる一般式 (X) で示される化合物は常法に従って精製し又は精製することなく次の反応に用いることができる。

【0146】

一般式 (X) で示される化合物と一般式 (V-a) の反応は、一般式 (IV-b) で示される化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物との反応の内、一般式 (IV-b) で示される化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と、一般式 (V) で示される化合物の一方が遊離水酸基体であり且つ他方が脱離基を有している場合の反応と同様の条件で行うことができ、一般式 (XI) で示される粗生成物を得ることができる。このようにして得られる一般式 (XI) で示される化合物は常法に従って精製し又は精製することなく次の反応に用いることができる。

【0147】

一般式 (XI) で示される化合物から保護基である  $P_2$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (VI) で示される化合物の反応は、一般式 (IV-b) で示される化合物から保護基である  $P_1$  を除去して得られる遊離水酸基体もしくはその塩又は該水酸基を脱離基に変換した化合物と一般式 (V) で示される化合物との反応と同様の条件で行うことができ、一般式 (XIII) で示される粗生成物を得ることができる。該化合物は常法に従って精製し又は精製することなく、生成物に保護基が存在する場合にはその保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま、通常の処理を行い、一般式 (I-2) の化合物を製造することができる。

【0148】

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法に準じて行うことができる。

【0149】

かくして得られる一般式 (I-1) 又は (I-2) の化合物は、通常、分離手段、例えば、溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等により容易に単離精製することができる。

## 【0150】

これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また逆に、塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

## 【0151】

上記製造法1及び2において、原料として用いられるムコプロム酸、一般式(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、(X I I)又は(X I I I)で示される化合物としては、例えば市販品を用いるか、それ自体既知の方法もしくはそれに準じる方法、又は後記実施例・参考例に記載する方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

## 【0152】

一般式(I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I)、(V I I I)、(I X)、(X)、(X I)、(X I I)又は(X I I I)で示される化合物の塩とは、反応に悪影響を与えないものであれば特に限定されなく、例えば、カルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩、又はアミノ基もしくは塩基性の複素環式基を有する場合の当該アミノ基もしくは塩基性複素環式基における酸付加塩などを挙げることができる。

## 【0153】

該塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられ、該酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

## 【0154】

本発明の前記一般式(I)で示される化合物のMCH受容体拮抗物質としての作用は、例えば以下に述べる薬理試験例により証明される。

薬理試験例1：MCH結合阻害試験

ヒトMCH-1RをコードするcDNA配列[FEBS Letters, Vol. 398, 253 (1996); Biochimica et Biophysica Acta, Vol. 1401, 216 (1998)]を、プラスミドベクターpEF/mic/cyto (インビトロジェン社製)にクローニングした。得られた発現ベクターをリポフェクトアミン・プラス試薬(ライフ・テクノロジー社製)を用いて宿主細胞CHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション)にトランスフェクトし、MCH-1R発現細胞を得た。

## 【0155】

このMCH-1Rを発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び50 pMの $[^{125}\text{I}]$ MCH (NEN社製)とともに、アッセイ緩衝液(10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸、0.01%バシトラシン及び0.2%ウシ血清アルブミンを含む50 mM Tris緩衝液、pH 7.4)中で25℃、1時間インキュベーションした後、ガラスフィルターGF/C (ワットマン社製)にて濾過した。ガラスフィルターを10 mM 塩化マグネシウム、2 mM エチレンジアミン四酢酸及び0.04% Tween-20を含む50 mM Tris緩衝液、pH 7.4にて洗浄後、ガラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は1  $\mu$ M ヒトMCH存在下で測定し、特異的 $[^{125}\text{I}]$ MCH結合に対する被験化合物の50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を求めた。その結果を表1に示す。

## 【0156】

【表 1】

表 1

被試験化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 1	9.5
実施例 2	4.4
実施例 5	3.8
実施例 12	5.8
実施例 18	4.3
実施例 19	5.1
実施例 21	2.9
実施例 23	5.2
実施例 28	4.9
実施例 29	5.6
実施例 30	4.8
実施例 32	3.5

上記のとおり本発明の化合物は、MCH-1Rに対するMCHの結合を強力に阻害し、MCH-1R拮抗剤として作用した。

#### 【0157】

#### 薬理試験例 2 (脳/脳脊髄液移行性試験)

SD系雄性ラット (7~10週齢、200~400g) に被験化合物を経口又は静脈内投与し、所定の時間にエーテル麻酔下、腹部大動脈よりヘパリン処理注射筒を用いて全採血した。その後頭部皮膚を切開し、歯科用30G針を頸椎間に刺し入れ、更にくも膜下腔まで挿入した。歯科用30G針に接続されたチューブを通し1mL注射筒に50~100 $\mu$ Lの脳脊髄液を採取した後、脳を摘出した。血液試料を遠心分離 (4℃、6000回転、10分間) して得た血漿に3倍量のエタノール (内部標準物質を含む) を加えて攪拌した。脳試料は2mLの水を加えホモジナイズし、その一部をとり3倍量のエタノール (内部標準物質を含む) を加え攪拌した。脳脊髄液は3倍量のエタノール (内部標準物質を含む) を加え攪拌した。以上のサンプルを-20℃にて20分間放置した後、遠心分離 (4℃、12,000g、10分間) し、上清をLC/MS/MSにて分析し、相対検量線法により血漿中、脳内、及び脳脊髄液内濃度を定量した。

#### 【0158】

その結果、実施例1の化合物は、経口投与 (10mg/kg) 後2時間に脳内濃度2.33nmol/g、脳脊髄液内濃度0.046 $\mu$ M、血漿中濃度0.25 $\mu$ Mを示した。

#### 【0159】

上記のとおり、本発明の化合物は、MCH-1Rに対するMCHの結合を強力に阻害し、MCH-1R拮抗剤としての優れた作用を示した。

#### 【0160】

したがって、本発明の化合物は、MCHが関与する各種疾患、例えば、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患；例えば、狭心症、急性・

うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患；例えば、過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患；例えば、不妊症、早産、性機能障害等の生殖系疾患；その他、消化管疾患；呼吸器疾患、癌又は皮膚色素沈着の予防、処置又は治療剤として有用である。

#### 【0161】

本発明の化合物は、経口又は非経口投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、上記の如き疾患の予防、処置又は治療のための医薬組成物として使用することができる。

#### 【0162】

本発明の化合物は、実際に臨床的に使用する場合、通常、その投与形態に合わせて薬学的に許容されうる添加剤と共に各種剤形に製剤化した後投与することができる。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤を使用することができ、具体的には例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

#### 【0163】

これらの添加剤を用いて製剤化される剤形としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等の固形製剤；例えばシロップ剤、エリキシル剤、注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤としては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

#### 【0164】

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物を基準にして1～100重量%、好ましくは1～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、さらに、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

#### 【0165】

本発明の化合物を上記の如き疾患の予防、処置又は治療のために使用する場合の投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類や範囲等により変えることができるが、一般には、経口投与の場合、成人1日あたり0.01～20mgを1回ないし数回に分けて、また、非経口投与の場合は、成人1日あたり0.002～10mgを1回ないし数回に分けて投与するのが好ましい。さらに、症状によっては予防的に投与することも可能である。

#### 【0166】

本発明の化合物は、コンビネーション療法として、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤(以下、「併用薬剤」という)と組み合わせて使用することができる。かかる薬剤は、上記疾病の予防、処置又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を1又は2以上の併用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差を置いて投与してもよ



い。

【0167】

併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わせられていけばよい。

【0168】

その投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用薬剤との使用割合は、投与対象、投与ルート、疾患等に応じて適宜選択することができる。

【0169】

本発明で用いられる併用薬剤としては、例えば、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、抗肥満薬等が挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0170】

上記糖尿病治療薬としては、例えば、1) グリダゾン類 (glitazones) [例えばシグリダゾン (ciglitazone)、ダルグリダゾン (darglitazone)、エングリダゾン (englitazone)、イサグリダゾン (isaglitazone) (MCC-555) 等]、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリダゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTSD、GW-0207、LG-100641、LY-300512等のPPAR $\gamma$ アゴニスト；2) メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (phenformin) 等のビグアナイド剤；3) プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤；4) アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリブリド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、グリクラジド (gliclazide)、グリペンジド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニルウレア；5) レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) 等のメグリチニド (meglitinides) 類；6) アカルボース (acarbose)、アジポシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、エミグリテート (emiglitate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース (voglibose)、プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン (salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14等の $\alpha$ -グルコシドヒドロキシラーゼ阻害薬；7) テンダミスタット (tendamistat)、トレスタチン (trestatin)、A13688等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤；8) リノグリリド (linoglriride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤；9) クロモキシル (clomoxir)、エトモキシル (etomoxir) 等の脂肪酸酸化抑制剤；10) ミダグリゾール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグリドール (deriglidole)、イダゾキサン (idazoxan)、エラロキサン (earoxan)、フルパロキサン (fluparoxan) 等のA2アンタゴニスト；11) ビオタ (biota)、LP-100、ノバラピド、insulinde temir、insulin lispro、insulin glargine、インスリン亜鉛、Lys-Pro-インスリン、GLP-1 (73-7)、GLP1アミド (7-36) 等のインスリンまたはインスリンミメティックス；12) JT-501、ファルグリタゾール (farglitazar) 等の非チアゾリジンジオン；13) MK-0767、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90及びSB219994等のPPAR $\alpha/\gamma$ 双アゴニスト等が挙げられる。

【0171】

上記高脂血症治療薬としては、例えば、1) コレステリルアミン、コレセヴェレム (colesevelam)、コレステポール (colestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアル

キル誘導体、Colestid登録商標、LoCholest登録商標、Questran登録商標等の胆汁酸吸収促進剤；2) アトルバスタチン (atorvastatin)、イタバスタチン (itavastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、リバスタチン (rivastatin)、ロスバスタチン (rosuvastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、ZD-4522等のHMG-CoA還元酵素阻害薬；3) HMG-CoA合成阻害剤；4) スナトールエステル、 $\beta$ -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ (ezetimibe) 等のコレステロール吸収阻害剤；5) アバシミベ (avasimibe)、エフルシミベ (eflucimibe)、KY-505、SMP-709等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素阻害剤；6) JTT705、トルセトラピブ (torcetrapib)、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCEPT阻害剤；7) スクワレン合成阻害剤、8) プロブコール等の抗酸化剤、9) ベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ジェンカベン (gemcabene)、ジェンフィブロジル (gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体 (例えばAtromid登録商標、Lopid登録商標、Tricor登録商標等) 等のPPAR $\alpha$ アゴニスト；10) GW-4064、SR-103912等のFXRレセプターアンタゴニスト；11) GW3965、T9013137、XTCO-179628等のLXRレセプターアゴニスト；12) ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤；13) レニン-アンジオテンシン系阻害剤；14) ミクロゾーム性トリグリセリド輸送阻害剤；15) BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤；16) GW501516、GW590735等のPPAR $\delta$ アゴニスト；17) トリグリセリド合成阻害剤；18) LAB687、CP346086等のMTTP阻害剤；19) 低密度リポプロテイン受容体インデューサー；20) スクワレンエポキシダーゼ阻害剤；21) 血小板凝集阻害剤；22) MK-591等の5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤等が挙げられる。

#### 【0172】

上記高血圧治療薬としては、例えば、1) クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド (indapamide)、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系；ブメタニド (bumetanide)、エサクリニック酸 (ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリウムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤；2) アセブトロール (acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール (betaxolol)、ベバントロール (bevantolol)、ビソプロロール (bisoprolol)、ボピンドロール (bopindolol)、カルテオロール (carteolol)、カルベジロール (carvedilol)、セリプロロール (celiprolol)、エスモロール (esmolol)、インデノロール (indenolol)、メタプロロール (metoprolol)、ナドロール (nadolol)、ネビボロール (nebivolol)、ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール (tertatolol)、チリソロール (tilisolol)、チモロール等の $\beta$ -アドレナリンブロッカー；3) アムロジピン (amlodipine)、アラニジピン (aranidipine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、バルニジピン (barnidipine)、ベニジピン (benidipine)、ベプリジル (bepridil)、シナルジピン (cinaldipine)、クレビジピン (clevidipine)、ジルチアゼム (diltiazem)、エホニジピン (efonidipine)、フェロジピン (felodipine)、ガロパミル (gallopamil)、イスラジピン (isradipine)、ラシジピン (lacidipine)、レミルジピン (lemildipine)、レルカニジピン (lercanidipine)、ニカルジピン (nicardipine)、ニフェジピン (nifedipine)、ニルヴァジピン (nilvadipine)、ニモデピン (nimodipine)、ニソルジピン (nisoldipine)、ニトレジピン (nitrendipine)、マニジピン (manidipine)、プラニジピン (pranidipine)、バラパミル (verapamil) 等のカルシウムチャネルブロッカー；4) ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル (cilazapril)、デラプリル (delapril)、エナラプリル、フォシノプリル (fosinopril)、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril)、キナプリル (quinapril)、キナプリラット (quinapril)、ラミプリル (ramipril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドロプリル (perindopri)、カニプリル (quanipril)、スピラプリル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トランドラプリル (trandolapril)、ゾフェノプリル (zofeno

pril) 等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬;5)オマパトリラット (omapatrilat)、カドキサトリル (cadoxatril)、エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril)、サンパトリラット (sapatrilat)、AVE7688、ER4030等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤;6)テゾセンタン (tezosentan)、A308165、YM62899等のエンドセリンアンタゴニスト;7)ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチンアルコール等の血管拡張剤;8)カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン (pratosartan)、タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828K、RNH6270等のアンジオテンシンII拮抗薬;9)ニプラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の  $\alpha/\beta$  アドレナリンブロッカー;10)テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010等の  $\alpha_1$  ブロッカー;11)ロフェキシジン (lofexidine)、チアメニジン (tiamenidine)、モキシニジン (moxonidine)、リレメニジン (rilmenidine)、グアノベン (guanobenz) 等の  $\alpha_2$  アゴニスト;12)アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

### 【0173】

上記抗肥満薬としては、例えば、1)パロセチン (paroxetine)、フルオキセチン (fluoxetine)、フェンフルラミン (fenfluramine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、イミプラミン等の 5HT (セロトニン) トランスポーター阻害剤;2)GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram)、ノミフェンシン等のノルエピネフリン トランスポーター阻害剤;3)リモナバント (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520 (バイエル)、SLV-319 (ソルベイ)、その他 USP5,532,237、USP4,973,587、USP5,013,837、USP5,081,122、USP5,112,820、USP5,292,736、USP5,624,941、USP6,028,084、WO96/33159、WO98/33765、WO98/43636、WO98/43635、WO01/09120、WO01/96330、WO98/31227、WO98/41519、WO98/37061、WO00/10967、WO00/10968、WO97/29079、WO99/02499、WO01/58869、WO02/076949、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO03/006007、WO03/007887及びEP-658546に開示化合物等のカンナビノイド1受容体1 (CB-1) アンタゴニスト/インバースアゴニスト;4)WO01/87355、WO02/08250等を開示化合物等のグレリンアンタゴニスト;5)チオペラミド、3-(1Hイミダゾール-4-イル)プロピル N-(ペンテニル)カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、WO02/15905に開示化合物、O-[3-(1H-イミダゾ-4-イル)プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有 H3 受容体アンタゴニスト (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導体 (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換 N-フェニルカーバメート (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000))、プロキシフェン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000))等のヒスタミン (H3) アンタゴニスト/インバースアゴニスト;6)T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic)、その他 WO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027及び特開2001-226269号に開示の化合物等の MCH-1R アンタゴニスト;7)MCH-2R アゴニスト/アンタゴニスト;8)3-クロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニルカルバミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他 USP6001836、WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173及びWO01/89528に開示化合物等の NPY1 アンタゴニスト;9)152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235,208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他 USP6,140,354、USP6,191,160、USP6,258,837、USP6,313,298、USP6,337,332、USP6,329,395、USP340,683、USP6,326,375、USP6,329,395、USP6,337,332、USP6,335,345、EP-01010691、EP-01044970、WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/107409、WO00/185714、WO00/185730、WO00/64880、WO00/68

197、W000/69849、W001/09120、W001/14376、W001/85714、W01/85730、W001/07409、W001/02379、W001/02379、W001/23388、W001/23389、W001/44201、W001/62737、W001/62738、W001/09120、W002/20488、W002/22592、W002/48152、W002/49648、W002/094789及びNorma net al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)に開示の化合物等のNPY 5 アンタゴニスト; 10) ヒト組換えレプチン(PEG-OB, HoffmanLa Roche)、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)等のレプチン; 11) USP5,552,524、USP5,552,523、USP5,552,522、USP5,521,283、W096/23513、W096/23514、W096/23515、W096/23516、W096/23517、W096/23518、W096/23519及びW096/23520に開示化合物等のレプチン誘導体; 12) ナルメフェン(Revex登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、W000/21509の開示化合物等のオピオイドアンタゴニスト; 13) SB-334867A、その他W001/96302、W001/68609、W002/51232、W002/51838及びW003/023561に開示化合物等のオーレキシントゴニスト; 14) ボンベシン受容体サブタイプ3 アゴニスト; 15) AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その他USP-5739106に開示化合物等のコレシストキニンA (CCK-A) アゴニスト; 16) GI-181771(Glaxo-Smith Kline)、SR146131(Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド (butabindide)、PD170,292、PD149164(ファイザー)等のCNTF(ciliary neurotrophic factors); 17) axokine(Regeneron)、その他W094/09134、W098/22128、W099/43813に開示の化合物等のCNTF誘導体; 18) NN703、ヘキサレリン (hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429、L-163,255、USP6358951、米国特許出願第2002/049196号、同第2002/022637号、W001/56592、W002/32888に開示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト; 19) BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065、YM348、その他USP3,914,250、W002/36596、W002/48124、W002/10169、W001/66548、W002/44152、W002/51844、W002/40456及びW002/40457に開示の化合物等のセロトニンレセプター 2 C アゴニスト; 20) メラノコルチン 3 受容体アゴニスト; 21) CHIR86036(Chiron)、ME-10142、ME-10145(Melacure)、その他W099/64002、W000/74679、W001/991752、W001/74844、W001/70708、W001/70337、W001/91752、W002/059095、W002/059107、W002/059108、W002/059117、W002/12166、W002/11715、W002/12178、W002/15909、W002/068387、W002/068388、W002/067869、W003/007949及びW003/009847に開示の化合物等のメラノコルチン 4 受容体アゴニスト; 22) シブトラミン(Meridia登録商標/Reductil登録商標)及びその塩、その他USP4,746,680、USP4,806,570、USP5,436,272、米国特許出願第2002/0006964号、W001/27068及びW001/62341に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤; 23) デキシフェンフルラミン (dexfenfluramine)、フルオレチン (fluoxetine)、その他USP6,365,633、W001/27060及びW001/162341に開示のセロトニン再取り込み阻害剤; 24) グルカゴン様ペプチド 1 (glucagon-like peptide) アゴニスト; 25) トピラメート (Topiramate) (Topimax登録商標); 26) フィトファーム化合物57 (phytopharm) (例えば、CP644,673); 27) アセチル Co A カルボキシラーゼ 2 (ACC2) 阻害剤; 28) AD9677/TAK677(大日本製薬/武田薬品)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン (Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他USP5705515、USP5451677、W001/74782及びW002/32897、に開示化合物等の $\beta$  アドレナリンレセプター 3 アゴニスト; 29) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 1 阻害剤; 30) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ 2 阻害剤; 31) カルレニン (Ceruleinin)、C75等の脂肪酸合成阻害剤; 32) テオフィリン、ペントキシフィレン (pentoxifylline)、ザプリナスト (zaprinast)、シルデナフィル (sildenafil)、アミリノン (amrinone)、ミルリノン (milrinone)、シルスタミド (cilostamide)、ロピプラム (rolipram)、及びシロミラスト (cilomilast) 等のホスホジエステラーゼ阻害剤; 32) KB-2611(KaroBioBMS)、その他W002/15845、特開2000-256190に開示の化合物等のサイロイドホルモン $\beta$  アゴニスト; 33) フィタニン酸、4-[ (E)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロペニル]安息香酸(TTNPB)、レチノイック酸 (retinoic acid)、その他W099/00123に開示の化合物等のフィタニック酸 (phytanic acid); 34) オレオイルエストロン、その他delMar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示の化合物等のアシルエストロゲン; 35) グルココルチコイドアンタゴニスト; 36) BVT3498、BVT2733、その他W001/90091、W001/

90090、W001/90092に開示化合物等の11- $\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤;37)ステアシル c o A脱飽和剤1阻害剤(stearoyl-CoA desaturase-1);38)イソロイシンチアゾリジド(isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド(valinepyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/000180及びW003/000181に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤;39)テトラヒドロリプタチン(orlistat/Xenical登録商標)、TritonWR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン(teasaponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート(diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン(valilactone)、エステラシン(esteracin)、エベラクトンA(ebelactone A)、エベラクトンB(ebelactone B)、RHC80267、その他W001/77094、USP4,598,089、USP4,452,813、USP5,512,565、USP5,391,571、USP5,602,151、USP4,405,644、USP4,189,438及びUSP4,242,453に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤;39)脂肪酸トランスポーター阻害剤;40)ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤;41)グルコーストランスポーター阻害剤;42)ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

#### 【0174】

上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との1種又は2種以上を組み合わせることにより得られる。また、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬よりなる群から選択される1種又は2種以上の薬剤と組み合わせることにより、代謝性疾患の予防、処置又は治療に有用である。そして特に高血圧治療薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び／又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的効果をもって代謝性疾患の予防、処置又は治療に有用である。

#### 【実施例】

##### 【0175】

以下、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例のみに限定されるものではない。なお、カラム用シリカゲルとしては、Wakogel<sup>TM</sup> C-300(和光純薬工業株式会社)を用いた。また、マススペクトルはQuattro II(マイクロマス社製)を用いて測定した。

##### 【0176】

#### 実施例1

#### 4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

##### (1) 4-ベンジルオキシピリジン 1-オキシドの製造

水素化ナトリウム(60%油性, 7.50g、0.188mmol)のDMF(200mL)懸濁液にベンジルアルコール(20.3mL)を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。4-ニトロピリジン 1-オキシド(25.5g、182mmol)を攪拌下少量ずつに加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣にクロロホルム(1L)を加え不溶物をセライト(100g)を用いてろ過した。ろ液を濃縮後、アセトンを加えることにより、表題化合物(24.8g、69%)を得た。

##### (2) 4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシピリジン 1-オキシド(24.8g、123mmol)を無水酢酸(150mL)中、1.5時間還流した。室温まで冷却後、減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル(150mL)及びメタノール(10mL)の混合溶媒に溶解して60℃で2時間攪拌した。室温まで冷却する事により得られた固体をろ取することにより粗表題化合物(8.84g)を得た。又、ろ液を濃縮することによりさらに粗表題化合物(4.17g)を得た。これらを併せてメタノール及び酢酸エチルの混合溶媒で再結晶を行い、表題化合物(12.1g、49%)を得た。

(3) 4-ベンジルオキシ-1-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オン (200 mg、0.994 mmol)、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニルホウ酸 (752 mg、2.98 mmol)、酢酸第二銅 (270 mg、1.49 mmol)、ピリジン (0.08 mL、1.99 mmol)、モレキュラーシブ4A (220 mg) 及びジクロロメタン (4 mL) の混合物を室温で3日間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え不溶物をろ過した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、メタノール:クロロホルム=1:100) で精製することにより表題化合物 (234 mg、58%) を得た。

(4) 4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン (234 mg、0.573 mmol) のTHF溶液 (2 mL) に1規定テトラブチルアンモニウムフロリドのTHF溶液 (0.7 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (166 mg、99%) を得た。

(5) 4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (150 mg、0.511 mmol)、2-ジメチルアミノエタノール (0.057 mL、0.562 mmol)、トリフェニルホスフィン (269 mg、1.02 mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (0.163 mL、1.02 mmol) をTHF (4 mL) 中で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、メタノール:クロロホルム=1:20~1:10) で精製することにより表題化合物 (124 mg、60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.49 (6H, s), 2.62 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.07 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7.6 Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);

マスペクトル (ESI): 365 (M+H)。

【0177】

実施例2~10

実施例1-(5)において、2-ジメチルアミノエタノールを対応する化合物に替える以外は実施例1と同様の操作を行い、実施例2~10の化合物を得た。

【0178】

実施例2

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.30-1.43 (2H, m), 1.43-1.55 (4H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 2.66 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7.7 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.35-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.7$  Hz);

マスペクトル (ESI): 405 (M+H)。

【0179】

実施例3

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.40-2.55 (4H, m), 2.70 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.53-3.60 (4H, m), 4.12 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );  
 マススペクトル (ESI) : 407 (M+H)。

【0180】

実施例4

4-ベンジルオキシ-1-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロピルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.33-1.43 (2H, m), 1.44-1.54 (4H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );  
 マススペクトル (ESI) : 419 (M+H)。

【0181】

実施例5

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ベンジルメチルアミノエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.23 (3H, s), 2.75 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.57 (2H, s), 4.13 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.8\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.20-7.48 (10H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );  
 マススペクトル (ESI) : 441 (M+H)。

【0182】

実施例6

4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-メチルピペリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.10-1.85 (6H, m), 2.00-2.90 (6H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );  
 マススペクトル (ESI) : 405 (M+H)。

【0183】

実施例7

4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-メチルピペリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.50-1.75 (3H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.13-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.53-2.63 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 5.12 (2H, s)

, 5.94 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=2.9$  Hz, 7.6 Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);  
 マススペクトル (ESI): 391 (M+H)。

## 【0184】

## 実施例8

4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-メチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1$ HNMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.70-1.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.53-2.81 (3H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.6 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);  
 マススペクトル (ESI): 377 (M+H)。

## 【0185】

## 実施例9

(S)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1$ HNMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.50-1.78 (3H, m), 1.89-2.28 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.50-2.60 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.85 (1H, dd,  $J=5.9$  Hz, 9.8 Hz), 4.00 (1H, dd,  $J=5.4$  Hz, 9.8 Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7.6 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);  
 マススペクトル (ESI): 391 (M+H)。

## 【0186】

## 実施例10

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1$ HNMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.97 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.54 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 2.78 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.04 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7.6 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);  
 マススペクトル (ESI): 393 (M+H)。

## 【0187】

## 実施例11

4-ベンジルオキシ-1-[2-(6-ピペリジン-1-イルエトキシ)ピリジン-3-イル]-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-ベンジルオキシ-1-(2-ブロモピリジン-5-イル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

実施例1-(3)で用いた4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニルホウ酸を3-(6-ブロモピリジル)ホウ酸に替え、且つ実施例1-(5)で用いた2-ジメチルアミノエタノールを2-(1-ピペリジン)エタノールにそれぞれ替える以外は実施例1と同様にして表題化合物を得た。

(2) 4-ベンジルオキシ-1-[2-(6-ピペリジン-1-イルエトキシ)ピリジン



—3—イル]—1H—ピリジン—2—オンの製造

4—ベンジルオキシ—1—(2—ブロモピリジン—5—イル)—1H—ピリジン—2—オン (47mg、0.133mmol)、2—(1—ピペリジン)エタノール (0.18mL、1.36mmol) 及びカリウムt—ブトキシド (150mg、1.34mmol) をDMF (5mL) 中、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C—200、メタノール：クロロホルム=3：97～5：95～1：9～1：4) で精製することにより表題化合物 (21mg、40%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 1.38—1.52 (2H, m), 1.55—1.70 (4H, m), 2.42—2.64 (4H, m), 2.72—2.86 (2H, m), 4.42—4.55 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.07 (1H, d, J=7.0Hz), 6.09 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.7Hz), 7.19 (1H, d, J=7.0, 8.6Hz), 7.32—7.50 (5H, m), 7.63 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 8.09 (1H, d, J=2.6Hz);

マスペクトル (APCI) : 406.2 (M+H)。

【0188】

実施例12

4—ベンジルオキシ—1—[4—(2—ピロリジン—1—イルエトキシ)フェニル]—1H—ピリジン—2—オン

(1) 4—ベンジルオキシ—1—[4—(テトラヒドロピラン—2—イルオキシ)フェニル]—1H—ピリジン—2—オンの製造

4—ベンジルオキシ—1H—ピリジン—2—オン (7.04g、35.0mmol)、2—(4—ヨードフェニルオキシ)テトラヒドロピラン (13.6g、44.8mmol)、ヨウ化第一銅 (2.1g、11.2mmol)、炭酸カリウム (10.3g、73.5mmol) 及びN,N—ジメチルホルムアミド (200mL) の混合物を150℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水 (1.2L) に注ぎ得られた不溶物を濾取した。濾取した不溶物にクロロホルム (300mL) を加え不溶物をろ過した後、ろ過した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出物を濾取し、続いて乾燥することにより表題化合物 (7.6g、58%) を得た。

(2) 4—ベンジルオキシ—1—(4—ヒドロキシフェニル)—1H—ピリジン—2—オンの製造

4—ベンジルオキシ—1—[4—(テトラヒドロピラン—2—イルオキシ)フェニル]—1H—ピリジン—2—オン (982mg、2.60mmol) のエタノール溶液 (16mL) にピリジニウム p—トルエンスルホナート (65mg) を加え、1時間還流した。反応液を室温まで冷却後、析出物を濾取し、水及び酢酸エチルで洗浄する事により表題化合物 (746mg、98%) を得た。

(3) 4—ベンジルオキシ—1—[4—(2—ピロリジン—1—イルエトキシ)—フェニル]—1H—ピリジン—2—オンの製造

4—ベンジルオキシ—1—(4—ヒドロキシフェニル)—1H—ピリジン—2—オン (200mg、0.682mmol)、2—(1—ピロリジン)エタノール (0.10mL、0.82mmol)、トリn—ブチルホスフィン (0.51mL、2.05mmol) 及び1,1'—(アゾジカルボニル)ジピペリジン (515mg、2.05mmol) をTHF (10mL) 中、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C—300、メタノール：クロロホルム=1：10) で精製することにより表題化合物 (189mg、71%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO—d<sub>6</sub>, δppm) : 1.65—1.75 (4H,

m), 2.4-2.5 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.6 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);  
マススペクトル (ESI): 391 (M+H)。

【0189】

実施例13~15

実施例12-(3)で用いた2-(1-ピロリジン)エタノールを対応する化合物に替える以外は実施例12と同様の操作を行い、実施例13~23の化合物を得た。

【0190】

実施例13

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ジイソプロピルアミノエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.98 (12H, d,  $J=6.5$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.01 (2H, h,  $J=6.5$  Hz), 3.90 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.6 Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);  
マススペクトル (ESI): 421 (M+H)。

【0191】

実施例14

4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-ジメチルアミノプロパン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.24 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.19 (6H, s), 2.36 (1H, dd,  $J=5.5$  Hz, 12.7 Hz), 2.45-2.55 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.5 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.5$  Hz);  
マススペクトル (ESI): 379 (M+H)。

【0192】

実施例15

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.27 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.47 (2H, s), 5.12 (2H, s), 5.96 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 7.6 Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz);  
マススペクトル (ESI): 393 (M+H)。

【0193】

実施例16

(R)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

(1) (R)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(3-ピロリジンオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン (300 mg、1.02 mmol)、(S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸

tertブチル エステル (230 mg、1.23 mmol)、トリn-ブチルホスフィン (0.76 mL、3.05 mmol) 及び 1, 1'-(アゾジカルボニル) ジピペリジン (770 mg、3.05 mmol) を THF (12 mL) 中、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣にトリフルオ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。クロロホルム (20 mL) を加え、2 規定塩酸 (20 mL) で抽出した。水槽に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することにより表題化合物 (94 mg、25%) を得た。

(2) (R)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

(R)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(3-ピロリジンオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン (45 mg、0.124 mmol) のメタノール溶液 (1 mL) にシクロペンタノン (0.017 mL、0.186 mmol) 及び 0.3 モル Zn[B(CN)H<sub>3</sub>]<sub>2</sub> メタノール溶液 (0.4 mL、0.12 mmol)、ZnCl<sub>2</sub> 及び NaB(CN)H<sub>3</sub> より調製) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、メタノール:クロロホルム=1:10) で精製することにより表題化合物 (28.2 mg、53%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.30-1.85 (9H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.7 Hz, 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6 Hz);

マスペクトル (ESI): 431 (M+H)。

【0194】

実施例 17

(R)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-イソプロピルピロリジン-3-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

実施例 16-(2) で用いたシクロペンタノンをアセトンに替える以外は実施例 16 と同様の操作を行い表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.02 (6H, d, J=5.1 Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 2.20-2.55 (3H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.7 Hz, 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6 Hz);

マスペクトル (ESI): 405 (M+H)。

【0195】

実施例 18~19

実施例 16 及び実施例 17 で用いた (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tertブチル エステルを (R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tertブチル エステルに替える以外は実施例 16 及び実施例 17 と同様の操作を行い、実施例 18、19 の化合物を得た。

【0196】

実施例 18

(S)-4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-シクロペンチルピロリジン-3-イルオ

キシ) フェニル] - 1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.30-1.85 (9H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.7 Hz, 7.6 Hz), 6.94 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6 Hz);

マスペクトル (ESI): 431 (M+H)。

## 【0197】

## 実施例 19

(S) - 4-ベンジルオキシ-1-[4-(1-イソプロピルピロリジン-3-イルオキシ) フェニル] - 1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.02 (6H, d, J=5.7 Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 2.20-2.55 (3H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.7 Hz, 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6 Hz);

マスペクトル (ESI): 405 (M+H)。

## 【0198】

## 実施例 20

4-ベンジルオキシ-1-[5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ピリジン-2-イル] - 1H-ピリジン-2-オン

## (1) 2-ブロモ-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) ピリジンの製造

2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン (1.0 g、5.75 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.80 mL、8.77 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸 (110 mg、0.578 mmol) の混合物をジクロロメタン (20 mL) 中、室温で一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、酢酸エチル:ヘキサン=1:20~1:10) で精製することにより表題化合物 (0.81 g、55%) を得た。

## (2) 4-ベンジルオキシ-1-[5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ) ピリジン-2-イル] - 1H-ピリジン-2-オンの製造

2-(4-ヨードフェニルオキシ) テトラヒドロピランの代わりに (1) で得られた化合物を用い且つ 2-(1-ピロリジン) エタノールの代わりに 2-(1-ピペリジン) エタノール用い、それ以外は実施例 12 と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.40-1.75 (6H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.09 (1H, dd, J=2.6, 7.7 Hz), 7.29-7.48 (6H, m), 7.72 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.19 (1H, d, J=2.6 Hz);

マスペクトル (APCI): 406.1 (M+H)。

## 【0199】

## 実施例 21~23

実施例 20 で用いた 2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジンを対応するにプロモ体又はヨード体に替え且つ 2-(1-ピペリジン) エタノールを対応する化合物に替える他は実施例 20 と同様の操作を行い、実施例 21-23 の化合物を得た。

## 【0200】

## 実施例 21

4-ベンジルオキシ-1-[3-メチル-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.40-1.58 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.48-2.62 (4H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 4.09-4.11 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.97-6.08 (2H, m), 6.82-6.90 (1H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30-7.46 (5H, m);  
 マススペクトル (ESI): 419.2 (M+H)。

## 【0201】

## 実施例 22

4-ベンジルオキシ-1-[3-フルオロ-4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.35-1.75 (6H, m), 2.42-2.66 (4H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.94-6.08 (2H, m), 6.98-7.22 (4H, m), 7.31-7.45 (5H, m);  
 マススペクトル (ESI): 423.2 (M+H)。

## 【0202】

## 実施例 23

4-ベンジルオキシ-1-[3-フルオロ-4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.75-1.95 (4H, m), 2.61-2.75 (4H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 4.08-4.30 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.99-6.09 (2H, m), 6.99-7.22 (4H, m), 7.32-7.48 (5H, m);  
 マススペクトル (ESI): 409.2 (M+H)。

## 【0203】

## 実施例 24

4-[1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

実施例 1-(1) 及び (2) においてベンジルアルコールの代わりに 1-(4-フルオロフェニル)エタノールを用いて得られた 4-[1-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-1H-ピリジン-2-オンを 4-ベンジルオキシ-1H-ピリジン-2-オンの代わりに用いる以外は実施例 12 と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.63 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.72-1.95 (4H, m), 2.57-2.78 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.12 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.30 (1H, q,  $J=6.3$  Hz), 5.82 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.99 (1H, dd,  $J=2.4, 7.5$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.05 (2H, t,  $J=8.5$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.12-7.22 (1H, m), 7.32 (2H, dd,  $J=5.4, 8.5$  Hz);  
 マススペクトル (APCI): 423.1 (M+H)。

## 【0204】

## 実施例 25

4-(6-フルオロピリジン-3-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-ヒドロキシ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例2、130mg、0.32mmol)のTHF(10ml)溶液に10%パラジウム-炭素(165mg)を加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノールで良く洗浄後、ろ液を減圧下濃縮して得られた残渣にTHFを加え、析出物を濾取し、続いて乾燥することにより、表題化合物(75mg、74%)を得た。

(2) 4-(6-フルオロピリジン-3-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ヒドロキシ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン(20mg、0.065mmol)のDMF溶液(0.8ml)にNaH(60%油性、3mg、0.078mmol)を加え室温で20分攪拌した後、2-フルオロ-5-メタンスルフォニルオキシメチルピリジン(20mg、0.097mmol)のDMF溶液(0.2ml)を加え同温にて2.5時間攪拌し、80℃にてさらに一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(C-300、メタノール:クロロホルム=1:10)で精製することにより表題化合物(12.5mg、45%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.42-1.50 (2H, m), 1.59-1.66 (4H, m), 2.49-2.56 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=5.9Hz), 4.14 (2H, t, J=5.9Hz), 5.03 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=7.8, 2.3Hz), 6.05 (1H, d, J=2.3Hz), 6.96-7.02 (3H, m), 7.25-7.22 (3H, m), 7.87 (1H, td, J=7.8, 2.3Hz), 8.30 (1H, s);

マスペクトル(ESI): 423 (M+H)。

#### 【0205】

##### 実施例26

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ピリジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン

実施例25で用いた4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン及び2-フルオロ-5-メタンスルフォニルオキシメチルピリジンの代りに4-ベンジルオキシ-1-[5-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)ピリジン-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例20)及び4-フルオロベンジルブロミドを用いる以外は実施例25と同様の操作を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.38-1.70 (6H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 2.75-2.88 (2H, m), 4.12-4.25 (2H, m), 5.01 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.4Hz), 6.06 (1H, dd, J=2.4, 7.8Hz), 7.10 (2H, t, J=8.0Hz), 7.34 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 7.40 (2H, dd, J=5.5, 8.8Hz), 7.73 (1H, d, J=7.8Hz), 7.78 (1H, d, J=8.6Hz), 8.19 (1H, d, J=3.0Hz);

マスペクトル(ESI): 424.2 (M+H)。

#### 【0206】

##### 実施例27

4-(6-メチルピリジン-3-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-ヒドロキシ-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例12の(1)、2.05g、5.4mmol)の

THF (25 ml) 及び MeOH (25 ml) 混合溶液に 10% パラジウム-カーボン (600 mg) を加え、水素で置換し、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣にメタノールを加え、析出物を濾取、乾燥することにより、表題化合物 (1.25 g、80%) を得た。

(2) 4-(6-メチルピリジン-3-イルメトキシ)-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン及び 2-ジメチルアミノエタノールの代わりに (1) で得られた化合物及び 5-ヒドロキシメチル-2-メチルピリジンを用い、実施例 1 (5) と同様にして表題化合物を得た。

(3) 4-(6-メチルピリジン-3-イルメトキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの代わりに (2) で得られた化合物を用い、実施例 12 (2) と同様にして表題化合物を得た。

(4) 4-(6-メチルピリジン-3-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンの代わりに (3) で得られた化合物を用い、実施例 1 の (5) と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.42-1.50 (2H, m), 1.60-1.67 (4H, m), 2.52-2.58 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.01 (2H, s), 6.01 (1H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.98 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.19-7.25 (4H, m), 7.64 (1H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 8.55 (1H, d, J=2.0 Hz);

マスペクトル (ESI): 420 (M+H)。

#### 【0207】

#### 実施例 28

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

(1) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

4-ヒドロキシ-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン及び 2-フルオロ-5-メタンスルフォニルオキシメチルピリジンの代わりに 4-ヒドロキシ-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン (実施例 27-(1)) 及び 4-フルオロベンジルブromide を用いる以外は実施例 25-(2) と同様にして表題化合物を得た。

(2) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン

4-ベンジルオキシ-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの代わりに (1) で得られた化合物を用いる以外は実施例 12 (2) と同様にして表題化合物を得た。

(3) 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オンの代わりに (2) で得られた化合物を、さらに、2-ジメチルアミノエタノールの代わりに 2-(1-ピペリジン)エタノールを用いる以外は実施例 1 (5) と同様にして表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.42-1.50 (2H, m)

, 1. 59-1. 67 (4H, m), 2. 48-2. 58 (4H, m), 2. 78-2. 83 (2H, m), 4. 12-4. 17 (2H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 01 (2H, dd, J=7. 8, 2. 3 Hz), 6. 04 (2H, d, J=2. 3 Hz), 6. 98 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 10 (2H, t, J=8. 6 Hz), 7. 20-7. 25 (3H, m), 7. 40 (2H, dd, J=8. 6, 5. 5 Hz);  
 マススペクトル (ESI): 423 (M+H)。

## 【0208】

## 実施例29~32

実施例28-(3)で用いた2-ピペリジニン-エタノールを対応する化合物に替える以外は実施例28と同様の操作を行い、実施例29~32の化合物を得た。

## 【0209】

## 実施例29

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1. 83-1. 88 (4H, m), 2. 66-2. 76 (4H, m), 2. 95-3. 01 (2H, m), 4. 16-4. 21 (2H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 01 (1H, dd, J=7. 8, 2. 3 Hz), 6. 04 (1H, d, J=2. 3 Hz), 6. 99 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 10 (2H, t, J=8. 4 Hz), 7. 20-7. 28 (3H, m), 7. 40 (2H, dd, J=8. 4, 5. 7 Hz);  
 マススペクトル (ESI): 409 (M+H)。

## 【0210】

## 実施例30

1-[4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]-4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1. 11-1. 19 (6H, m), 2. 66-2. 83 (4H, m), 2. 93-3. 05 (2H, m), 4. 09-4. 25 (2H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 02 (1H, dd, J=7. 8, 2. 3 Hz), 6. 04 (1H, d, J=2. 3 Hz), 6. 98 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. 10 (2H, t, J=8. 6 Hz), 7. 20-7. 28 (3H, m), 7. 40 (2H, dd, J=8. 6, 5. 7 Hz);  
 マススペクトル (ESI): 411 (M+H)。

## 【0211】

## 実施例31

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2. 57-2. 61 (4H, m), 2. 82 (2H, t, J=5. 5 Hz), 3. 73-3. 76 (4H, m), 4. 14 (2H, t, J=5. 5 Hz), 4. 99 (2H, s), 6. 01 (1H, dd, J=7. 4, 2. 7 Hz), 6. 04 (1H, d, J=2. 7 Hz), 6. 98 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 10 (2H, t, J=8. 8 Hz), 7. 21 (1H, d, J=7. 4 Hz), 7. 26 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 40 (2H, dd, J=8. 8, 5. 3 Hz);  
 マススペクトル (ESI): 425 (M+H)。

## 【0212】

## 実施例32

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-{4-[2-(トランス-2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0. 92-1. 18 (6H, m), 1. 32-1. 52 (2H, m), 1. 95-2. 15 (2H, m), 2. 86-3.



2.3 (4H, m), 4.03-4.20 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.00 (1H, dd, J=2.7 Hz, 7.6 Hz), 6.03 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.10 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.18-7.31 (3H, m), 7.39 (2H, dd, J=5.3 Hz, 8.8 Hz);

マススペクトル (ESI): 437 (M+H)。

### 【0213】

#### 実施例33

4-(5-フルオロピリジン-2-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

4-ベンジルオキシ-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの代わりに4-ベンジルオキシ-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン(実施例12)を用いて実施例27(1)と同様の反応を行い得られた4-ヒドロキシ-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン及び2-ヒドロキシメチル-5-フルオロピリジンを、それぞれ4-ベンジルオキシ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピリジン-2-オン及び2-(1-ピロリジン)エタノールの代りに用いて、実施例12(3)と同様の反応を行い、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.81-1.85 (4H, m), 2.64-2.69 (4H, m), 2.94 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.15 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.4, 2.7 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.27-7.22 (3H, m), 7.49-7.45 (2H, m), 8.48 (1H, d, J=2.0 Hz);

マススペクトル (ESI): 410 (M+H)。

### 【0214】

#### 実施例34~43

実施例33で用いた2-ヒドロキシメチル-5-フルオロピリジンを対応する化合物に替える以外は実施例33と同様の操作を行い、実施例34~43の化合物を得た。

### 【0215】

#### 実施例34

4-(5-メチルピリジン-2-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.82-1.87 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.65-2.72 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.7 Hz), 5.13 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.4, 2.7 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=2.3 Hz);

マススペクトル (ESI): 406 (M+H)。

### 【0216】

#### 実施例35

4-(6-フルオロピリジン-2-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.84-1.89 (4H, m), 2.72-2.78 (4H, m), 3.01 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.10 (2H, s), 6.00 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.08 (1H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 6.91 (1H, dd, J=7.8, 2.3 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.23-7.2

7 (3 H, m), 7.36 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.85 (1 H, q,  $J=7.8$  Hz);

マススペクトル (ESI): 410 (M+H)。

【0217】

### 実施例36

1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.82-1.87 (4 H, m), 2.65-2.72 (4 H, m), 2.96 (2 H, t,  $J=5.5$  Hz), 4.17 (2 H, t,  $J=5.5$  Hz), 5.24 (2 H, s), 6.01 (1 H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.10 (1 H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.99 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.24-7.27 (3 H, m), 7.62 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.99 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.89 (1 H, s);

マススペクトル (ESI): 460 (M+H)。

【0218】

### 実施例37

4-(5-ジフルオロメトキシピリジン-2-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

(1) 2-ブロモ-5-ジフルオロメトキシピリジンの製造

炭酸カリウム (2.4 g, 17.3 mmol) 及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (4.2 g, 27.5 mmol) を2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン (2.4 g, 13.8 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に加え、80℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、エーテルを加え、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、ヘキサン:酢酸エチル=100:1~100:2) で精製することにより表題化合物 (1.32 g, 43%) を得た。

(2) 2-エトキシカルボニル-5-ジフルオロメトキシピリジンの製造

2-ブロモ-5-ジフルオロメトキシピリジン (1.32 g, 5.89 mmol)、酢酸パラジウム (132 mg, 0.59 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン (654 mg, 1.18 mmol) 及びトリエチルアミン (1.6 mL, 11.8 mmol) のDMF (15 mL)/エタノール (15 mL) の混合溶液を一酸化炭素雰囲気下、50℃で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、ヘキサン:酢酸エチル=4:1~3:2) で精製することにより表題化合物 (1.03 g, 80%) を得た。

(3) 5-ジフルオロメトキシ-2-ヒドロキシメチルピリジンの製造

2-エトキシカルボニル-5-ジフルオロメトキシピリジン (1.0 g, 4.6 mmol) のTHF溶液 (40 mL) に1規定ジソプロピルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液 (13.8 mL, 13.8 mmol) を加え、0℃で40分間攪拌した。続いて、水素化ホウ素ナトリウム (174 mg, 4.6 mmol) 及びメタノール (2 mL) を加え、0℃で30分間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物を加え、室温で一晩攪拌した。セライトで不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、ヘキサン:酢酸エチル=3:2~2:3) で精製することにより表題化合物 (738 mg, 87%) を得た。

(4) 4-(5-ジフルオロメトキシピリジン-2-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの製造

上記(3)で得られた化合物を実施例33と同様に操作して表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.90-1.97 (4 H, m), 2.77-3.19 (6 H, m), 4.25-4.30 (2 H, m), 5.17 (2 H

, s), 6.03 (1H, d, J=3.1 Hz), 6.08 (1H, dd, J=7.8, 3.1 Hz), 6.57 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.22-7.28 (3H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 8.49 (1H, d, J=3.1 Hz);  
マススペクトル (ESI): 369 (M+H)。

## 【0219】

## 実施例38

4-シクロペンチルメトキシ-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.28-1.38 (2H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 1.79-1.88 (6H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.68-2.76 (4H, m), 2.98 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.82 (2H, d, J=7.0 Hz), 4.18 (2H, t, J=5.1 Hz), 5.94 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.96 (1H, dd, J=7.0, 2.4 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz);  
マススペクトル (ESI): 383 (M+H)。

## 【0220】

## 実施例39

4-シクロヘキシルメトキシ-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.98-1.10 (2H, m), 1.17-1.36 (4H, m), 1.50-1.90 (9H, m), 2.67-2.80 (4H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.75 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.17-4.23 (2H, m), 5.93 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.96 (1H, dd, J=7.8, 2.4 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6 Hz);  
マススペクトル (ESI): 397 (M+H)。

## 【0221】

## 実施例40

4-(5-クロロピリジン-2-イルメトキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.82-1.86 (4H, m), 2.65-2.71 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=5.9 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.9 Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.8, 2.7 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.6, 2.3 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.3 Hz);

マススペクトル (ESI): 426 (M+H)。

## 【0222】

## 実施例41

4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.83-1.88 (4H, m), 2.68-2.75 (4H, m), 2.98 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.18 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.05 (1H, dd, J=7.8, 2.4 Hz), 6.99 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.22-7.27 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.67 (2H, d, J=7.8 Hz);

マスペクトル (ESI) : 459 (M+H)。

【0223】

実施例42

4-(2-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.93-1.99 (4H, m), 2.88-3.04 (4H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.04 (1H, dd, J=7.8, 2.4 Hz), 6.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.95-7.49 (9H, m);  
マスペクトル (ESI) : 409 (M+H)。

【0224】

実施例43

4-(3-フルオロベンジルオキシ)-1-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オン

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.90-1.94 (4H, m), 2.82-2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=5.3 Hz), 4.26 (2H, t, J=5.3 Hz), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.05 (1H, dd, J=7.7, 2.7 Hz), 6.97-7.41 (9H, m);

マスペクトル (ESI) : 409 (M+H)。

【0225】

実施例44

5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン

(1) 4, 5-ジブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

ムコブロム酸 (3.0 g, 11.6 mmol)、4-メトキシフェニルヒドラジン・塩酸塩 (2.6 g, 44.2 mmol) 及び炭酸ナトリウム (0.95 g, 26.8 mmol) を水 (48 mL) 中、室温で一時間攪拌した。析出物を濾取、乾燥後、酢酸 (20 mL) 中 120℃ で 30 分間攪拌した。熱いうちに水 (100 mL) を加え攪拌しながら室温まで冷却した。得られた析出物を濾取、水 (50 mL) 及びメタノール (50 mL) で洗浄後、乾燥することにより、表題化合物 (2.73 g, 65.2%) を得た。

(2) 4, 5-ジブロモ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4, 5-ジブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン (1.1 g, 3.06 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に 1 規定三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (5.5 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。水 (30 mL) を加え 30 分間攪拌した。得られた析出物を濾取し、水及びクロロホルムで洗浄後、乾燥することにより、表題化合物 (1.03 g, 97%) を得た。

(3) 4, 5-ジブロモ-2-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4, 5-ジブロモ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン (1.03 g, 2.98 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に触媒量のピリジウム p-トルエンスルホネート及び 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.8 mL, 8.89 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒より結晶化することにより表題化合物 (1.1 g, 86%) を得た。

(4) 4-ブロモ-5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

水素化ナトリウム (31 mg, 0.75 mmol, 60%, 油性) を 4-フルオロベン

ジルアルコール (0.091 mL、0.84 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に加え、室温で 1 時間攪拌した。この反応液を 4, 5-ジブromo-2-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン (300 mg、0.70 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) にゆっくりと加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製することにより表題化合物 (136 mg、41%) を得た。

(5) 5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ブromo-5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オン (136 mg、0.29 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1 mL) に 2.66 規定 n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (0.13 mL、0.35 mmol) を -78℃ で加え、30 分間攪拌した。反応液にメタノールを加え室温まで温めてから、酢酸エチルを加え、得られた有機層を 5% クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300、酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製することにより表題化合物 (74.2 mg、65.3%) を得た。

(6) 5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-ベンジルオキシ-1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-1H-ピリジン-2-オンの代わりに (5) で得られた化合物を用い、実施例 12 の (2) 及び (3) と同様に反応して表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.65-1.80 (4 H, m), 2.50-2.75 (4 H, m), 2.80-3.00 (2 H, m), 4.13 (2 H, t, J=5.6 Hz), 5.16 (2 H, s), 6.49 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.02 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.26 (2 H, t, J=8.7 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.9 Hz), 7.38 (2 H, dd, J=5.6 Hz, 8.7 Hz), 7.92 (1 H, d, J=2.8 Hz);  
マスペクトル (ESI): 410 (M+H)。

【0226】

#### 製剤例 1

実施例 1 の化合物 20.0 g、乳糖 417 g、結晶セルロース 80 g 及び部分アルファ-化デンプン 80 g を V 型混合機を用いて混合した後、ステアリン酸マグネシウム 3.0 g を加え混合した。混合末を常法に従い打錠し直径 7.0 mm、1 錠の重量 150 mg の錠剤 3000 錠を得た。

【0227】

1 錠 (150 mg) あたりの含有量

実施例 1 の化合物 5.0 mg

乳糖 104.25 mg

結晶セルロース 20.0 mg

部分アルファ-化デンプン 20.0 mg

ステアリン酸マグネシウム 0.75 mg。

【0228】

#### 製剤例 2

ヒドロキシプロピルセルロース 2910 10.8 g 及びポリエチレングリコール 600 2.1 g を精製水 172.5 g に溶解した後、二酸化チタン 2.1 g を分散し、コーティング液を調製した。別に調製した製剤例 1 の錠剤 2500 錠にハイコートミニを用いてコーティング液をスプレーコーティングし、重量 155 mg のフィルムコート錠を

得た。

【0 2 2 9】

1錠 (1 5 5 m g) あたりの含有量

製剤例 1 の錠剤 1 5 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 2 9 1 0 3 . 6 m g

ポリエチレングリコール 6 0 0 0 0 . 7 m g

二酸化チタン 0 . 7 m g。

【書類名】 要約書

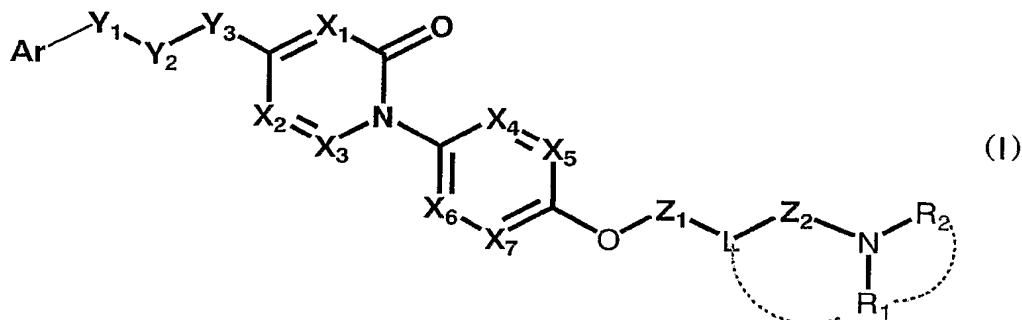
【要約】

【課題】 メラニン凝集ホルモン受容体拮抗作用を有するピリドン誘導体を提供すること

。

【解決手段】 式

【化 1】



〔式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は同一又は異なり、それぞれ水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基を表し、或いは  $R_1$  及び  $R_2$  はそれらが結合する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく； $X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  は同一又は異なり、それぞれ置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_1$ 、 $X_2$  及び  $X_3$  のすべてが同時に窒素原子を表すことは無く； $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  は同一又は異なり、それぞれ置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を表し、但し、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  及び  $X_7$  のうちの3つ以上が同時に窒素原子を表すことはなく； $Y_1$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を表し； $Y_2$  は置換基を有していてもよい低級アルキレン基、置換基を有していてもよい低級アルケニレン基又は置換基を有していてもよい低級シクロアルキレン基を表し； $Y_3$  は単結合、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$  又は  $-SO_2-$  を表し； $R$  は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表し； $L$  は置換基を有していてもよいメチレン基を表し；

$Z_1$  及び  $Z_2$  は同一又は異なり、それぞれ単結合又は置換基を有していてもよい低級アルキレン基を表し；或いは  $R_1$ 、 $L$  及び  $Z_2$  は  $R_1$  が結合する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい脂肪族含窒素複素環式基を形成してもよく；

$Ar$  は置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基、置換基を有していてもよい複素芳香族環式基又は置換基を有していてもよい脂肪族炭素環式基を表す〕で示されるピリドン誘導体。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 6 2 0 0 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 5 0 7 2 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 7 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

氏 名 萬有製薬株式会社